论著

文章编号:1000-5404(2009)20-1926-03

药敏试验指导下脊柱结核个体化药物治疗

许建中[1],张泽华[1],万东勇[2],周 强[1],廖传玉[2],赵小莉[2],何清义[1],代 飞[1] ([1]第三军医大学西南医院骨科,全军矫形外科中心,重庆 400038;[2]重庆市胸科医院检验科,重庆 400036)

摘 要:目的 实施结核分枝杆菌药敏试验指导下脊柱结核个体化化疗,探讨其有效性及安全性。**方法** 46例脊柱结核患者接受手术治疗,术中收集脓液、干酪样组织,常规处理后接种液体培养基,使用BACT/ALERT 3D系统进行结核分枝杆菌快速培养,培养阳性者接种至改良罗氏培养基,按绝对浓度法进行11种药物药敏试验。根据药敏试验结果制定4-5药联合抗结核药物治疗方案。定期(1、3、6、9、12个月,以后每6个月1次)随访,观察血沉、平片、CT三维重建,评估结核活动、骨块融合和畸形矫正情况。**结果** 培养阳性率41.3%(19/46),全程平均耗时42 d(30~58 d)。耐药率21.7%,其中异烟肼耐药10.8%,利福平和乙胺丁醇耐药2.1%,链霉素耐药6.52%,力克肺疾耐药4.34%,左氧氟沙星耐药17.39%。除4例明显胃肠道反应、1例药物型肝炎患者完成12个月疗程,其余18个月。随访18~44个月,平均25个月,切口均2周内愈合。椎间植骨均获Ⅰ级骨性融合,融合时间9~12个月。**结论** 根据药敏试验结果组成脊柱结核12~18个月个体化联合化疗方案具有较好的有效性和安全性。

关键词: 脊柱结核;耐药;药敏试验;个体化抗结核药物治疗
中图法分类号: R453;R529.2;R965 **文献标识码:** A

Drug susceptibility-guided individual anti-tuberculous chemotherapy for spinal tuberculosis: report of 46 cases

XU Jian-zhong[1], ZHANG Ze-hua[1], WAN Dong-yong[2], ZHOU Qiang[1], LIAO Chuan-yu[2], ZHAO Xiao-li[2], HE Qing-yi[1], DAI Fei[1] ([1]Department of Orthopaedics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Clinical Laboratory, Thoracic Hospital of Chongqing City, Chongqing 400036, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of individual anti-tuberculous chemotherapy guided by drug susceptibility testing for spinal tuberculosis by analyzing the post-operative follow-up outcomes. **Methods** In this series, the diagnoses of spinal tuberculosis were established based on clinical, radiological and histological arguments in 46 patients who were admitted from August 2005 to March 2009. Their specimens (pus or caseous tissue) were collected during surgery. After processed in a routine mycobacteriology laboratory procedure, the specimens were inoculated into vials of the BACT/ALERT 3D system. The drug susceptibility testing was performed using absolute concentration method, which included 11 first and second line drugs. Four or five anti-tuberculous drug regimen was chosen according to the results of drug susceptibility testing. All the patients were followed up regularly a month later, and then every 3 months for the following 11 months, and subsequently at intervals of half a year. The clinical status, erythrocyte sedimentation rate (ESR), roentgenogram and 3D-CT were concerned to estimate the progress of tuberculosis. Radiographs were analyzed before surgery, immediately after surgery, and at the final follow-up examination to assess the result of anterior fusion and maintenance of correction. **Results** Nineteen of the total 46 specimens were culture positive (41.3%). The average detection time to report drug susceptibility was 42 d (ranging from 30 to 58 d). The drug susceptibility testing showed a resistance level of 10.8% for isoniazid, 2.1% for rifampicin and ethambutol, 6.52% for streptomycin, 4.34% for dipasic and 17.396% for levofloxacin. Four patients with gastrointestinal reaction and 1 with anti-tuberculosis drug-induced hepatitis completed a 12 months' therapy, and the others received a 18 month' therapy. The mean follow-up period was 25 months (ranging from 18 to 44 months), and no obvious loss of deformity correction was observed. According to Bridwell criteria, grade Ⅰ bony fusion was obtained in

作者简介: 许建中,男,辽宁省大连市人,博士,主任医师,教授,主要从事脊柱外科与骨组织工程方面的研究,发表论文36篇。电话:(023)68754164,E-mail:xjzslw@163.com

收稿日期: 2009-05-14;**修回日期:** 2009-08-24

all patients in 9 to 12 months. **Conclusion**　If guided by drug susceptibility testing, individual anti-tuberculous chemotherapy for 12 to 18 months is effective and safe for spinal tuberculosis,.

Key words: spinal tuberculosis; drug resistance; drug susceptibility testing; individual antit-uberculous chemotherapy

2007 – 2008 年全国结核病耐药基线调查显示:我国肺结核患者中耐多药率为 8.32%,广泛耐药率为 0.68%,严重危害社会公共卫生安全。脊柱结核 95% 来源于肺结核,约占结核病 5%,肺结核耐药问题控制不当将进一步导致脊柱结核原发耐药,是脊柱结核复治、复发的重要原因之一[1-3]。由于医疗工作者认识不足、患者教育监督不到位,脊柱结核化疗方案不合理较常见到,很容易导致结核继发耐药、耐多药、广泛耐药,准确、及时的结核杆菌药敏试验对于监测脊柱结核耐药和指导个体化化疗方案选择至关重要。我们对 46 例脊柱结核患者病灶组织进行 11 种抗结核药物的药敏试验,根据药敏试验结果和世界卫生组织指导原则制定个体化化疗方案,介绍如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料

12005 年 8 月至 2009 年 3 月选择 72 例骨关节结核患者进行了病灶组织结核分枝杆菌培养、药敏试验,其中书后化疗及随访满 18 月的脊柱结核患者 46 例,纳入本研究。46 例患者临床表现、实验室检查、影像学表现、病理学检查均符合脊柱结核特点。男性 30 例,女性 16 例;年龄 17 ~ 67 岁,平均 32.3 岁。其中初治 40 例,复治 6 例(初治失败 4 例,复发 2 例)。

1.2　结核杆菌药敏试验

术中收集病灶脓液、干酪样组织,常规处理后接种液体培养基(购自法国梅里埃公司),采用 BACT/ALERT 3D 系统对进行快速培养,培养阳性者采用改良罗氏(L-J)培养基按绝对浓度法进行药敏试验,具体步骤参照《结核病诊断细菌学检验规程》药物敏感试验方法[4]。测定药物包括 11 种:异烟肼(INH,H),利福平(RFP,R),链霉素(SM,S),乙胺丁醇(EMB,E),对氨基水杨酸钠(PAS,P),丙硫异烟胺(1321TH,PTH,TH),卡那霉素(KM),卷曲霉素(CPM),左氧氟沙星(OFLX),力克肺疾(Pa,D),利福喷汀(RPT)。目前尚无公认的吡嗪酰胺耐药性检测方法,故未检测[4-8]。

1.3　个体化化疗方案制定原则

入院后至药敏试验结果出来之前,进行晨起空腹顿服经验性疗法。必选 3 种药物异烟肼(6 mg/kg,最大剂量 300 mg/d)、利福平(15 mg/kg,最大剂量 600 mg/d)、吡嗪酰胺(25 mg/kg,最大剂量 750 mg/d),乙胺丁醇(25 mg/kg,最大剂量 750 mg/d、链霉素(750 mg/d)二选一,也可根据患者病情全部选用,组成 4 药或 5 药方案。

如果快速培养阴性则按对一线药物敏感对待,必要时根据疗效调整;如果药敏试验显示所有一线药物均敏感,患者继续按经验性方案强化化疗 3 个月,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺继续 15 个月(胃肠反应大、药物型肝炎者至少 9 个月);如果药敏试验显示一线药物耐药,则立即根据药敏试验结果更换药物、调整化疗方案: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 种喹诺酮类药物;④如果需要,尽可能多地加用二线抑菌剂,以组成 5 药治疗方案;⑤加用其他药物,如阿莫西林等[9,10]。

1.4　术后处理

术后加强营养支持治疗,同时服用肌苷片或护肝宁保肝治疗。支具保护 6 个月,出院后定期(1、3、6、9、12 个月,以后每 6 个月 1 次)复查,观察临床表现、平片变化,每月监测肝功能、血沉,分析术前、术后、最后 1 次随访平片,分析病灶转归、骨块融合情况。

2　结果

耐药结果:药敏时间 30 ~ 58 d,平均 42 d。培养阳性率 41.3%(19/46)。全部敏感 9 例,耐药 10 例,其中耐 1 种药物 6 例,耐 2 种药物 2 例,耐 4 种药物 1 例,耐 5 种药物 1 例。耐药种类:异烟肼耐药 5 例,利福平均耐药 1 例,链霉素耐药 3 例,乙胺丁醇耐药 1 例,力克肺疾耐药 2 例,左氧氟沙星耐药 8 例。初治、复治脊柱结核药敏试验情况有所不同(表 1)。

表 1　初治、复治脊柱结核耐药情况

类型	培养阳性率	耐药率	耐 H	耐 R	耐 E	耐 S	耐 D	耐 LVLX
初治	40%(16/40)	17.5(7/40)	3	0	1	0	0	5
复治	50%(3/6)	50%(3/6)	2	1	0	3	2	3

化疗方案:全敏和培养阴性患者采用标准化疗方案(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺,乙胺丁醇、链霉素,疗程 12 个月 5 例,疗程 18 个月 31 例),耐药患者:4 例单纯左氧氟沙星耐药采用标准化疗方案,1 例单纯链霉素耐药采用异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺;其余利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、加替沙星 1 例,利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、力克肺疾、加替沙星 1 例,利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素、加替沙星 1 例,乙胺丁醇、吡嗪酰胺、卡那霉素、力克肺疾、加替沙星 1 例,疗程 18 个月。

随访结果:随访 18 ~ 44 个月,平均 25 个月,无 1 例出现切口感染、切口渗液,切口均 2 周内愈合。术后 1 周肝功能损害 1 例,经加强保肝治疗,逐渐正常。椎间植骨均获Ⅰ级骨性融合,融合时间 9 ~ 12 个月。最后 1 次随访血沉 2 ~ 20 mm/h,平均 7 mm/h;术后后凸角丢失平均 4.2°。随访过程中明显胃肠道反应 4 例,药物型肝炎 1 例,完成 12 个月疗程停药,其余均完成 18 个月疗程。

3　讨论

3.1　耐药情况分析

日益严峻的结核耐药形势危机社会公共卫生安全,目前学术界、政府机构关注焦点集中于肺结核,骨关节结核耐药所占比例小,没有获得足够的关注。随着肺结核耐多药、广泛耐药结核疫情的恶化,骨关节结核耐药流行将不可避免。骨关节结核虽然比例小,但

基于中国结核病负担重、人口基数大,骨关节结核耐药将越来越常见,“一刀切”的抗结核药物治疗策略无法满足骨关节结核的治疗需要。实际上目前因初治失败和复发而复治的脊柱结核患者也呈增多趋势,其中耐药是其重要因素,应引起骨科医师的重视[1,2]。

国内脊柱结核患者多在综合医院诊治,大规模、区域性骨关节结核耐药流行病学情况也无从知晓。药物治疗上多采用异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素的经验性治疗方案,甚至有重手术、轻化疗的情况,复治患者中药物种类不足、剂量不足、不规律用药、疗程不足等问题较常见,是导致继发耐药的重要原因。

为了解重庆地区脊柱结核耐药流行情况、开展个体化抗结核药物治疗研究,我们和重庆市胸科医院开展合作,对脊柱结核患者脓液、干酪样组织进行结核杆菌快速培养,培养阳性率41.3%。使用改良罗氏培养基按绝对浓度法进行药敏试验,不但节约了费用,而且可进行11种一线、二线药物的药敏试验。虽然仍需1个月左右的等待结果时间,但若综合比较评价,本方法具有较好的可行性,正好在术后1个月门诊复查时根据药敏试验结果进行化疗方案调整,值得推广应用。本组患者耐药率高达21.7%,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。本组左氧氟沙星耐药较高,但患者抗结核药物治疗期间均未使用该药,考虑为原发耐药。大多数初治患者术前药物治疗时间短,耐药情况不严重,一线药物组成的化疗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。在初治脊柱结核中耐药率达17.5%,初步反映了重庆地区脊柱结核耐药菌株流行情况不容乐观。

3.2 治疗方案的制定

抗结核药物治疗是杀灭结核分枝杆菌、治愈脊柱结核的根本措施,为每位患者制定一套合理有效的化疗方案至关重要。脊柱结核的化疗方案中,标准化疗虽然存在疗程长、患者不易坚持等缺点,但疗效确切、复发率低,目前仍是印度、中国等结核高发国家应用最广泛、认可度最高的化疗方案;为提高患者依从性,降低不规律用药导致的耐药风险,也有学者对短程化疗、超短程化疗进行了研究,目前其疗效尚存在争议,缺乏大规模、多中心、随机对照研究结果支持。吉林省结核病院曾总结化疗疗程对脊柱结核复发的影响,用药不足6个月复发率为17.8%,用药6个月为4.8%,用药12个月为1.5%,用药18个月为0.6%,证实了12~18月疗程的可靠性[11]。我们认为通过正规用药重要性和必要性教育,向患者讲清不正规用药的得失利弊,并加强随访督导,完成标准化疗疗程是可行的。

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。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。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,应制定个体化的治疗方案。采用标准一线药物方案治疗MDR-TB的疗效很差,在复治方案中应该放弃治疗失败方案中的一线药物。如果不能进行药敏试验,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。

总之,随着全球结核疫情恶化、耐药结核的蔓延,用询证医学证据指导脊柱结核的个体化化疗势在必行。进一步工作中应深入研究、开展合作、加强随访,预防耐药结核病的产生和传播、开展耐药结核病规范治疗管理,为全球控制耐多药/广泛耐药结核病作出应有的贡献。

参考文献:

[1] 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]. 北京医学, 1989, 11(4): 196-198.

[2] 吴启秋, 潘毓萱, 毕志强, 等. 骨关节结核病灶中耐多药结核分枝杆菌对疗效的影响[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(7): 431-433.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Garrigo M, Aragon L M, Alcaide F, *et al*. Multicenter laboratory evaluation of the MB/BacT Mycobacterium detection system and the BACTEC MGIT 960 system in comparison with the BACTEC 460TB system for susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(6): 1766-1770.

[8] Scarparo C, Ricordi P, Ruggiero G, *et al*. Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460TB method[J]. J Clin Microbiol, 2004, 42(3): 1109-1114.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 李源大, 陆 旭, 李浩宇, 等. 脊椎结核化学疗法的探讨[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1990, 13(2): 72-73.

(编辑 王 红)