

改良标准化疗方案治疗脊柱结核的疗效分析

郭培宇, 李佩明, 张春强, 陈 淼, 杜开利, 陆秋安
(昆明医科大学第一附属医院骨科, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 评价改良标准化疗方案治疗脊柱结核的临床疗效和药物安全性, 明确常见副作用及其处理措施. **方法** 收集 2008 年 1 月至 2012 年 12 月期间在昆明医科大学第一附属医院明确诊断为“脊柱结核”、接受改良标准化疗方案 (2HRZE/4HRE/12-18HR; 剂量为 H 300 mg, R 450 mg, Z 750 mg, E 750 mg, 晨起顿服) 并完成至少 2 a 随访的患者资料, 采用临床治愈率和复发率评估该化疗方案的疗效; 通过药物副作用发生率和严重程度评估该化疗方案的安全性. 对药物常见的副作用, 按发生的类型、时间、严重程度、处理措施等进行统计和分析. **结果** 共 67 例患者纳入本研究, 其中男性 32 例, 女性 35 例; 年龄 15~68 岁, 平均 40.6 岁. 其中 21 例患者仅采用改良标准化疗方案, 其余 46 例采用术前化疗 + 手术 + 术后化疗方案进行治疗. 2 a 临床愈合率 95.52%, 2 a 内结核复发率 1.50%. 在整个化疗期间, 药物副作用主要发生在前 2 个月的四联强化治疗期, 主要涉及胃肠道反应 (约为 28.36%)、高尿酸血症 (约为 31.34%)、肝功能异常 (约为 31.34%) 等; 多数药物副作用较轻, 部分较重病例加用 VitB6、护肝药 (如多烯磷脂酰胆碱、草甘酸二钠或还原性谷胱甘肽等)、碳酸氢钠和多饮水等措施得到控制; 吡嗪酰胺的撤除可明显减少高尿酸血症的发生率. **结论** 运用改良标准化疗方案治疗脊柱结核可获得良好的临床疗效并具有较高的安全性.

[关键词] 脊柱结核; 改良标准化疗方案; 药物副作用; 临床疗效; 高尿酸血症

[中图分类号] R56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 02-0054-04

Evaluation of Efficacy and Safety of Modified Standard Chemotherapy in the Treatment of Spinal Tuberculosis

GUO Pei-yu, LI Pei-ming, ZHANG Chun-qiang, CHEN Miao, DU Kai-li, LU Qiu-an
(Dept. of Orthopedics, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of modified standard chemotherapy in the treatment of spinal tuberculosis, and clarify the common side effects as well as corresponding treating measures. **Methods** From 2008 January to 2012 December, cases of spinal tuberculosis were collected in our hospital, received the modified standard chemotherapy (2HRZE/4HRE/12-18HR; H 300mg R dose, 450 mg, Z 750 mg, E 750mg, meal served in morning), and followed up for at least 2 years. The chemotherapy efficacy was evaluated using the clinical cure rate and recurrence rate. Meanwhile, the chemotherapy safety was evaluated through the drug side effect incidence and severity. The drug side effects were analyzed by statistics according to the types, duration, severity, and treatment measures. **Results** A total of 67 patients were included in the study, including 32 cases of male, 35 cases of female; aged 15-68 years (mean, 40.6 years). 21 patients were treated with modified standard chemotherapy, the remaining 46 cases were treated with preoperative chemotherapy + operation + chemotherapy after surgery. The clinical healing rate within 2 years was 95.52%, and the recurrence rate after 2 years was 1.50%. In the whole period of chemotherapy, drug side effects occurred mainly in intensive treatment

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 (2014FB025; 2013FZ269)

[作者简介] 郭培宇 (1985~), 男, 云南昆明市人, 在读硕士研究生, 住院医师, 主要从事骨科临床工作.

[通讯作者] 张春强. 2893154357@qq.com

period in the first 2 months, mainly related to the gastrointestinal reaction (about 28.36%), hyperuricemia (about 31.34%) and abnormal liver function (about 31.34%), but most drugs had mild side effects. In some cases with serious liver injury, liver protecting drugs (such as polyene phosphatidyl choline, glyphosate acid two sodium or glutathione etc.), sodium bicarbonate and drinking more water measures were verified as effective. The removal of pyrazinamide might reduce the incidence of hyperuricemia. **Conclusion** The use of modified standard chemotherapy for the treatment of spinal tuberculosis has a good clinical curative effect with high security.

[Key words] Spinal tuberculosis; Modified standard chemotherapy; Side effects of drugs; Clinical efficacy; Hyperuricemia

脊柱结核是最常见的肺外结核, 约占所有骨关节结核的 50%^[1]. 严重的脊柱结核可表现为脊柱畸形、脊柱稳定性破坏甚至并发脊髓和马尾神经损伤症状, 明显影响患者生存质量^[2]. 目前, 临床上多采用手术或抗结核药物治疗本病, 其治愈率较前显著提高. 然而, 即使采用联合化疗和手术, 脊柱结核仍然存在较高的复发率^[3,4]. 其危险因素涉及多个方面, 主要与化疗不规范和手术时机选择不当等因素密切相关^[5]. 昆明医科大学第一附属医院骨科从 2008 年开始, 采用改良的化疗方案对脊柱结核患者进行治疗, 取得了良好的临床效果. 同时, 对该化疗方案运用中出现的药物安全性问题也进行了分析和总结, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008 年 1 月至 2012 年 12 月在昆明医科大学第一附属医院骨科门诊或住院治疗的脊柱结核患者 67 例, 男 32 例、女 35 例; 年龄 15~68 岁, 平均 40.6 岁; 病程 2 月至 5 a; 仅有少数患者有低热、盗汗等结核中毒症状; 大部分病例表现为局部疼痛、椎体骨质虫蚀状破坏、椎间盘受累、冷脓肿形成和椎体信号改变等表现. 其中腰 (骶) 椎结核 37 例, 胸椎结核 29 例, 颈椎结核 1 例. 4 例胸腰椎患者治疗前合并脊髓或马尾神经损伤的表现, JOA 评分均在 16~24 分, 2 例合并肺结核、1 例合并泌尿系统结核. 在 67 例病例中, 21 例患者进行了保守治疗 (支具保护和改良标准化疗); 另 46 例在改良标准化疗同时进行了病灶清除、植骨及内固定术. 所有病例均获得约 2~5 a 的随访 (平均 38.2 个月).

1.2 病例的入选和排除标准

病例的入选标准: (1) 经临床病史、查体、影像学 and 实验室检查确诊为脊柱结核; (2) 年龄在 15~70 岁; (3) 初诊或初治的脊柱结核病例.

排除标准: (1) 合并有严重心、肝、肾、脑和血液系统疾病; (2) 之前有严重化疗不良反应或病情恶化并需要紧急处理; (3) 随访资料收集不全者.

1.3 化疗方案与疗程

所有患者采用总疗程 18~24 个月的标准化疗方案 (2HRZE/4HRE/12-18HR); 即前 2 个月为四联用药强化治疗期, 后 4 个月为三联用药强化治疗期, 再两联用药维持 1~1.5 a. 用量为 H 300 mg, R 450 mg, Z 750 mg, E 750 mg, 晨起顿服. 强化治疗期每 2 周复查肝肾功能, 若出现胃肠道反应、肝肾功能轻度异常给予 VitB6、护肝药 (如多烯磷脂酰胆碱、草甘酸二钠或还原性谷胱甘肽等)、碳酸氢钠和多饮水等措施处理, 继续原方案治疗. 若出现中度肝肾功能异常, 先暂时停药, 按药物性肝炎给予处理, 每周复查待肝肾功能回复后继续完成化疗方案, 治疗周期相应后推.

对于同时采用手术治疗的, 一般在完成至少 4 周的四联药物强化治疗期, 待患者全身状况改善、红细胞沉降率 (ESR) 大幅度下降后进行病灶清除、植骨和内固定手术. 术后继续按改良标准化疗方案完成后续疗程.

1.4 治疗后随访

专人进行化疗督导和随访. 在四联强化治疗期每 2 周、三联强化治疗期每 4 周和维持治疗期每 8~12 周复查肝肾功能; 在治疗后约 1 月、3 月、6 月、12 月和 24 月复查 ESR 和 C-反应蛋白 (CRP); 在治疗后 6 月、12 月和 24 月复查 X 线片和 CT, 12 月和 24 月复查时加摄磁共振 (MRI).

1.5 药物副作用

根据患者的主诉、临床表现和相关实验室检查结果确定药物的副作用. 判断副作用的程度并详细记录和相应的处理. 抗痨药物常见的副作用包括: 胃肠道反应 (如恶心、呕吐、食欲下降等), 肝功能异常, 肾功能异常, 周围神经炎等. 其程度分为轻度 (无临床症状或仅有 1~3 项肝肾功能

指标的异常（即在正常参考值上限 2 倍及以内）和中重度异常（即出现药物性肝炎、肾炎的临床表现或 2~3 项以上指标明显异常（即在正常参考值上限 2 倍以上））。

1.6 临床治愈标准和结核病复发

停药指征根据临床治愈标准确定。临床治愈标准^[9]：（1）全身情况良好，体温正常，食欲良好；（2）局部症状消失，无疼痛，窦道闭合；（3）X 线片显示脓肿缩小乃至消失，或已经钙化；无死骨，病灶边缘轮廓清晰；（4）3 次 ESR 均正常；（5）起床活动已 1 a 或参加工作已半年，仍能保持上述 4 项指标。停药后仍需继续观察。

复发定义^[7]：脊柱结核一度被治愈，后因各种原因出现局部的活动性病变，临床、影像学和实验室检查显示病变复发。

2 结果

2.1 标准化疗方案临床疗效

患者在完成总疗程 1.5~2 a 的标准化疗方案后，64 例患者均达到了临床愈合标准，治愈率

95.52%；而在 2~5 a 的随访中，仅有 1 例患者在治愈后大约 1 a 左右出现复发，复发率为 1.50%，出现局部疼痛，ESR 和 CRP 升高，影像学上出现脓肿和骨破坏的表现，经加用莫西沙星再治疗半年后得到控制。另外，在涉及手术治疗的病例中，存在较高的术后结核病变控制不良率^[8]，与手术时机的选择（主要是术前抗痨治疗时间）密切相关。

2.2 抗痨药物安全性

药物副作用主要包括胃肠道反应、肝肾功能异常和周围神经炎。其中大部分副作用发生在治疗开始的前 2 个月（四联药物强化治疗期），以胃肠道反应和血尿酸增高最为突出。本组病例中 2 月复查其发生率分别为 28.36% 和 31.34%，但均以轻度变化为主，随着吡嗪酰胺的撤出，血尿酸增高的比例显著降低。肝功能异常也呈现相似的发生率，且随着抗痨周期的延长均存在较高的发生率。周围神经炎仅呈个案发生。

对于轻度的或无症状的药物副作用无须停药，但须视具体的情况给予及时的处理。如加用 VitB6 减轻胃肠道反应，用各类护肝药缓解肝酶的异常，或加用 VitB1 缓解口周麻木等，见表 1。

表 1 结核治疗不良反应类型及发生频次 (n)

Tab. 1 The types and frequency of side effects of anti-TB treatment (n)

项 目	2 周		4 周		2 月		4 月		6 月		12 月	
	轻度	中重度	轻度	中重度	轻度	中重度	轻度	中重度	轻度	中重度	轻度	中重度
胃肠道反应	21	2	16	1	17	2	11	0	7	0	5	1
肝功能异常	4	0	17	2	19	2	12	1	9	1	13	2
血尿酸升高	24	2	27	3	20	1	7	0	6	0	5	0
周围神经炎	0	0	2	0	2	0	1	1	2	0	1	0

3 讨论

脊柱结核是全身结核病的一个重要组成部分，由于结核分枝杆菌所致的免疫炎症反应，受累的椎体和椎间盘遭到破坏而塌陷，大量的渗出形成椎旁脓肿或流注脓肿，组织细胞的增生形成了肉芽肿性病变^[9]。由于宿主的免疫状态、结核分枝杆菌的数量、菌属和毒力等方面的差异，在不同的个体、不同的病变阶段，脊柱结核的临床表现存在一定的差异。但有效的药物治疗是杀灭结核分枝杆菌、治愈脊柱结核的根本措施^[10]。脊柱结核治疗的总体目标是控制活动性病变，尽可能减少并发症和后期的复发率，以维护脊柱的力线、稳定性并保护神经功能。

目前临床使用的一线抗痨药物主要为异烟肼 (INH, H)，利福平 (RFP, R)，吡嗪酰胺 (PZA, Z)，乙胺丁醇 (EMB, E) 和链霉素 (SM, S)；二线药物包括环丝氨酸、乙硫异烟胺、左氧氟沙星、莫西沙星、对氨基水杨酸等。抗痨治疗应该遵循“早期、联合、适量、规律和全程”的原则。就疗程而言，骨关节结核的疗程一般不少于 12 个月，必要时可延长至 18~24 个月。常用的 12 个月化疗方案为：2HRZS (E) /10HRE 或 3HRZS (E) /9HRE，但相关研究显示：总治疗周期为 1 a 的脊柱结核后期存在较高的复发率^[4]。因此，笔者将化疗方案调整为 2HRZE/4HRE/12~18 HR，即将总个化疗周期延长，适当减少四药联合和三药联合的强化治疗期，同时延长 HR 两药联合的巩固治疗

期,以其减少药物副反应并加强对结核杆菌的抑制.研究表明:改良标准化疗方案治疗脊柱结核取得了良好的临床效果,同时具有良好的安全性.

然而,由于脊柱结核化疗周期长,在化疗过程中可能出现脊柱稳定性和力线破坏、神经功能缺失等并发症,手术也被运用于脊柱结核的治疗^[1].手术治疗的目的是彻底清除病灶,解除神经压迫,重建脊柱稳定性和矫正脊柱畸形^[2].在临床上常常通过“香港法”完成病灶清除术和脊柱功能的重建术.然而,尽管手术可以彻底清除坏死组织、脓肿和炎性物质,并通过植骨和内固定恢复脊柱的力线和稳定性,但无法对结核病的病因——结核分枝杆菌进行彻底清除.因此,要取得预期效果,就必须在足够抗痨治疗的前提下进行手术,并在术后继续足疗程的规范化疗以巩固疗效,否则将并发术后病变控制不良甚至后期的结核复发.

综上所述,尽管手术已广泛应用于脊柱结核的治疗,但合理、规范、系统、长程的抗结核化疗仍然是决定脊柱结核治疗远期疗效的关键因素.我们改良的标准化疗方案取得了较好的疗效并具有良好的安全性.当然,由于本研究涉及的病例数较少、随访时间较短,该结论有待进一步的验证.

[参考文献]

- [1] KIN CHEUNG MAK, KENNETH M. C. CHEUNG. Surgical treatment of acute TB spondylitis: indications and outcomes [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(Suppl 4): 603 – 611.
- [2] 李洪潮,孟志斌,黎坚. 后路一期病灶清除植骨短节段固定治疗脊柱结核[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(22): 4 539 – 4 540.
- [3] LEI YANG, ZHONGHE LI U. Analysis and therapeutic schedule of the postoperative recurrence of bone tuberculosis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2013, 8(1): 47.
- [4] RASOULI M R, MIRKOOHI M, VACCARO A R, et al. Spinal tuberculosis: diagnosis and management [J]. *Asian Spine J*, 2012, 6(4): 294 – 308.
- [5] 王睿,孔小海,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.
- [6] 陈孝平,汪建平. *外科学*[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 773.
- [7] 郝定均,温世明,何恩敏,等. 前路一期病灶清除植骨内固定治疗胸椎结核的疗效观察[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2003, 13(11): 652 – 654.
- [8] ZILI WANG, ZHAOHUI G E, WEIDONG J I N, et al. Treatment of spinal tuberculosis with ultrashort-course chemotherapy in conjunction with partial excision of pathologic vertebrae [J]. *Spine J*, 2007, 7(6): 671 – 681.
- [9] LI-YANG DAI, LEI-SHENG JIANG, YU-REN WANG, et al. Chemotherapy in anterior instrumentation for spinal tuberculosis: highlighting a 9-month three-drug regimen [J]. *World Neurosurg*, 2010, 73(5): 560 – 564.
- [10] 施建党,王自立,耿广起,等. 单纯应用抗结核药物治疗早期脊柱结核的疗效观察[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(10): 798 – 801.
- [11] ZHANG X, JI J, LIU B. Management of spinal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(5): 1 395 – 1 407.
- [12] DMITCHISON, G DAVIES. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(6): 724 – 732.

(2015-01-07 收稿)