

· 综述 ·

布鲁杆菌性骨关节炎治疗进展

何杰 张强 李鑫

【摘要】布鲁菌病是一种全球性分布的人畜共患病,可表现为全身多系统损害,其中布鲁杆菌性骨关节炎为布鲁菌病常见的临床表现之一。本文旨在对布鲁杆菌性骨关节炎的治疗进展作一综述。目前国内外文献中报道的治疗方式主要包括药物治疗和手术治疗,其中药物治疗国外普遍试行WHO推荐的药物治疗方案,而我国遵循的为2012年由首都医科大学附属北京地坛医院制定的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》药物治疗方案,主要包括多西环素、利福平、链霉素类、喹诺酮类和头孢类。对于布鲁杆菌性骨关节炎,早期诊断以及早期、足量、足疗程药物治疗可取得良好的疗效,而对于存在严重脊柱、关节破坏的布鲁杆菌性骨关节炎则应采取手术治疗。

【关键词】布鲁杆菌;脊柱炎;关节炎;药物治疗;手术治疗

Progress on the treatment of Brucellar osteoarthritis He Jie, Zhang Qiang, Li Xin. Department of Orthopedics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Zhang Qiang, Email: zhangqwte@sina.com

【Abstract】Brucellosis is a globally distributed zoonotic disease, which can be expressed as multiple systems damage, among which Brucellar osteoarthritis is the common clinical manifestation. This review summarized the progress of treatment for Brucellar osteoarthritis. At present, the treatment of Brucellar osteoarthritis mainly include drug treatment and surgical treatment which were reported in domestic and foreign literatures. Drug treatment plan recommended by WHO is widely selected abroad and in our country we follow the “Brucellosis Medical treatment program (trial edition)” drug treatment program developed by Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University in 2012, which mainly includes doxycycline, rifampicin, streptomycin, quinolones and cephalosporins. Early diagnosis and early, sufficient, adequate course of drug treatment for Brucellar osteoarthritis may achieve good curative effect. Surgical treatment should be applied for brucellar osteoarthritis patients with severe spinal and joint destruction.

【Key words】Brucella; Spondylitis; Osteoarthritis; Medical treatment; Surgical treatment

布鲁菌病是一种全球分布的人畜共患疾病,主要分布在中东地区、中南美洲和亚洲,我国以内蒙古自治区、新疆维吾尔自治区、东北三省、河北、河南、北京等北方地区高发,布鲁菌病患者的临床症状主要为波浪热、疲劳、胸腰背部剧烈疼痛、关节疼痛和多汗等,同时布鲁杆菌病常伴有骨关节等运动系统感染,易演变为慢性、迁延性,导致诊断和治疗的困难。布鲁杆菌性骨关节炎发病率为10%~85%,而骨关节炎常见表现形式为脊柱炎和四肢大关节炎^[1]。本文主要回顾了国内外各种有关布鲁杆菌性骨关节炎的药物治疗、手术治疗文献,并总结国内外关于该病的治疗进展。

一、布鲁杆菌性骨关节炎的药物治疗

(一) WHO和首都医科大学附属北京地坛医院推荐的药物治疗指南

药物治疗是布鲁杆菌性骨关节炎的基础治疗,主要适用于早期未出现椎间盘损伤、病灶仅局限于椎体前上下缘、无神经受损症状和椎旁脓肿的布鲁杆菌性脊柱炎患者,局部症状较轻且以全身症状为主的布鲁杆菌性关节炎患者以及药物治疗后复发且对其他药物敏感的患者。同时也适用于早期未出现骨质破坏,仅伴有关节滑膜炎、骨质水肿、关节肿胀积液的关节炎患者。

WHO推荐的药物治疗方案是多西环素200 mg/d + 利福平600~900 mg/d,疗程为6周,或者多西环素200 mg/d (四环素2 g/d) + 链霉素1 g/d,多西环素(四环素)疗程为6周,链霉素2~3周。治疗原则为早期、足量、足疗程、联合以及多途径给药治疗^[2]。而我国卫生部2012年颁布的由

首都医科大学附属北京地坛医院制定的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》,用药方案包括多西环素、利福平、链霉素类、喹诺酮类和头孢类,亦强调了早期、联合、足量、足疗程用药,同时为了防止布鲁杆菌性骨关节炎的发生或复发,可持续治疗2~3个疗程,每个疗程2周;但治疗过程中需监测血常规和肝肾功能等^[3]。

(二) 布鲁杆菌性脊柱炎及关节炎治疗

Şukran等^[4]报道了10例布鲁杆菌性骨关节炎患者的治疗情况,其中骶髂关节炎患者6例,脊柱炎患者4例,根据患者临床表现、药物不良反应和耐受性,应用强力霉素、链霉素、利福平和多西环素几种药物的不同组合,虽然疗效和预后该文并未论述,但作者强调药物治疗必须规范,用药时间不能少于6周。Reşorlu等^[5]应用利福平和链霉素3~6个月的方案治愈了1例布鲁杆菌性脊柱炎的患者,认为联合治疗时间应根据临床具体情况而定,时间过短则治疗不彻底会导致疾病复发,时间过长则导致药物不良反应更加显著。Jacob等^[6]报道了1例布鲁杆菌性膝关节炎患者,第一次治疗应用利福平和多西环素治疗50 d,7个月后复发,第二次治疗应用链霉素3周,利福平+强力霉素3个月治疗后,1年无复发、恢复良好,该研究认为第一次出现复发的主要因素为用药疗程短。Jalan等^[7]认为使用单一药物或给予少于4周的药物组合进行治疗易导致布鲁杆菌性骨关节炎患者复发。贾斌等^[8]报道了137例布鲁杆菌性骨关节炎患者,其中伴脊柱炎者37例;药物治疗时间为8~12周,该研究结果显示,布鲁杆菌性骨关节炎患者推荐治疗时间为12周。张国军等^[9]应用多西环素、利福平和链霉素治疗了19例非典型的布鲁杆菌性骨关节炎患者,3个月后患者临床症状消失,其中4例患者出现轻微药物不良反应,于停药对症治疗2周后恢复正常。末次随访19例患者的实验室指标均正常。Mancarella等^[10]认为药物治疗不能仅持续到临床症状和实验室结果趋向于正常,且需待影像学改变完全消失才能停药。当患者影像学改变不消失或出现耐药时,应适当调整药物治疗方案或采取相应的外科手术治疗。

二、布鲁杆菌性骨关节炎的手术治疗

(一) 布鲁杆菌性脊柱炎的手术治疗

1. 布鲁杆菌性脊柱炎的手术指征:骨关节炎为布鲁杆菌病主要的临床表现,其中又以布鲁杆菌性脊柱炎最为常见。Colmenero等^[11]报道65例合并骨关节炎的布鲁杆菌病患者,其中脊柱炎患者38例(52%),骶髂关节炎患者29例。Rotes-Querol等^[12]报道的布鲁杆菌病患者中,148例出现骨关节炎,而合并脊柱炎患者93例(63%),其他关节炎的患者55例。

布鲁杆菌性脊柱炎的手术适应证包括:①非手术治疗无法缓解腰背部疼痛,椎间盘破坏,椎间隙感染导致的顽固性腰痛。②椎管内硬膜外脓肿,或坏死的椎间盘组织压

迫神经、马尾。③椎旁脓肿较大,难以吸收。④椎体骨破坏灶>1 cm,关节突破坏影响脊柱稳定性。⑤合并病理性骨折。布鲁杆菌性脊柱炎的手术治疗方式包含前路,后路及微创手术治疗,术后可根据术中取得的组织,进行细菌培养及药敏试验,针对性应用抗菌药物;另外,早期手术治疗可缩短术后服药时间。

2. 前路手术治疗:Reşorlu等^[5]报道1例颈段布鲁杆菌性脊柱炎合并硬膜外脓肿的患者,使用强力霉素、利福平和链霉素三联药物后,症状迅速消退。但笔者认为某些情况下应优选手术治疗,如进行性神经功能缺失、脊柱不稳定、椎体塌陷和抗菌药物治疗不理想等。章鹏等^[13]报道32例颈段布鲁杆菌性脊柱炎患者,采用一期颈前路病灶清除植骨内固定术,平均随访32个月,临床疗效满意,该研究认为采用一期颈前路病灶清除植骨内固定术治疗颈段布鲁杆菌性脊柱炎,可重建脊柱稳定性,进而缓解疼痛并促进神经功能的恢复。Yaldz等^[14]针对1例胸腰段脊柱炎患者,初始治疗方案:链霉素治疗3周,口服多西环素或利福平3个月。之后应用前路清创和自体髂骨移植手术治疗,随访超过两年无复发。苏菲等^[15]采用前路病灶清理+植骨融合内固定术治疗2例颈段布鲁杆菌脊柱炎患者,采用侧前方入路手术治疗2例腰椎布鲁杆菌感染者,随访2年病灶均已骨性融合,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平恢复正常,未见复发。张宇等^[16]对26例布鲁杆菌性脊柱炎患者分别采取前路和后路两种手术方式进行治疗,随访时间为6~24(10±2)个月,无复发病例和严重并发症发生。末次随访时患者X线片均显示植骨融合良好,内固定无移位。腰段布鲁杆菌性脊柱炎应用前路手术因需切开腹内、外斜肌、腹横肌后分离腹膜显露腰大肌和椎体前方,易损伤髂血管且切口较长,对腹壁肌肉损伤大,手术风险及难度较高,故一般较少应用该种手术方式^[17]。

3. 后路手术治疗:Figen等^[18]报道的4例神经功能损害同时伴有椎旁脓肿的患者,药物治疗第5周,40岁具有硬膜外脓肿的女性患者由于麻痹程度的增加需要手术清除脓肿。治疗12周时,合并腰椎硬膜外和椎旁脓肿的64岁女性患者发生L2~L4椎体骨折并压迫神经,该研究采用后路椎弓根螺钉内固定,椎体切除术和腓骨同种异体移植术治疗,随访1年后患者临床症状消失,实验室检查指标均正常,未见复发。杨新明等^[19]报道78例具有手术指征患者,采用一期病灶清除联合后路椎弓根内固定术治疗,术后12个月改善率和痊愈率分别为100%和91.03%,神经功能Frankel分级均较术前显著改善,该研究认为此手术方法对治疗胸腰布鲁杆菌性脊柱炎无论在解除疼痛、稳定脊柱、恢复神经功能方面,还是早期康复方面均具有明显优势。举来提等^[20]报道17例后路一期病灶清除植骨内固定治疗腰

椎布鲁杆菌性脊柱炎的手术疗效,术后无脊髓及神经根损伤发生,患者症状均改善,随访3~18个月,临床症状消失,无复发病例。Chen等^[21]运用一期后路清创、自体骨移植治疗24例布鲁杆菌性脊柱炎患者,随访1年后患者痊愈,植骨融合较好。张耀等^[22]应用腰椎后路病灶清除、减压、内固定、植骨融合术治疗了76例布鲁杆菌性脊柱炎患者,复查随访分别在第1、3、6、12个月的时候进行,12个月以后每隔半年进行1次复查随访。随访发现76例患者术后胸腰背部和下肢疼痛显著减轻,ESR、CRP恢复正常。后路治疗布鲁杆菌性脊柱炎是国内外最常用的手术方式,该技术已趋向成熟。

4. 微创脊柱内镜治疗:微创脊柱内镜治疗主要包括经皮椎间盘切吸置管冲洗引流术和脓肿抽吸置管冲洗引流术。主要适用于单纯椎间盘破坏或伴有椎旁脓肿的治疗。杨新明等^[23]对162例需要手术治疗的布鲁杆菌性脊柱炎患者中8例进行微创治疗,术后随访时间点为3个月、6个月和1年。随访结果表明,只要掌握微创与其他手术适应证,手术方式的选择与疗效并无显著性差异。蓝旭等^[24]报道3例布鲁杆菌性脊柱炎患者,对其进行微创治疗,随访12个月,无复发患者,预后良好;该研究认为在有效药物治疗的前提下,根据影像学表现选择手术或微创治疗,可以取得令人满意的疗效。Eren等^[25]报道2例CT引导下经皮穿刺脓肿引流术,术后患者腰背痛明显减轻。该研究结果显示,微创手术适合于小脓肿,较外科手术有创伤小、住院时间短、费用少等优势。段力军等^[26]对19例存在脊柱椎旁脓肿和神经压迫症状等手术指征的布鲁杆菌性脊柱炎患者进行手术和微创治疗,对其中18例采用经皮经椎弓根穿刺微创手术联合药物冲洗治疗,另1例行经椎弓根药物灌洗结合开放性手术治疗,疗效满意且无差异,无复发病例。杨新明等^[27]对2例布鲁杆菌性脊柱炎患者采用介入方法经皮椎间盘病灶清除术和椎间盘置留导管冲洗引流等微创治疗,2~3周后拔管,疗效佳。张耀等^[22]应用椎间孔镜下病灶清除术治疗12例布鲁杆菌性脊柱炎患者,随访结果显示,患者临床症状明显减轻,ESR、CRP水平恢复正常,无复发病例。微创与手术相比的优点:①操作微创化;②症状缓解迅速;③引流通畅,并可冲洗;④局部应用抗菌药物浓度高、疗效好;⑤避免伤口不愈合;⑥显著缩短病程。但操作难度较高,需要有经验的医师进行操作。

(二) 布鲁杆菌性关节炎的手术治疗

1. 布鲁杆菌性骨关节炎的手术治疗指征:布鲁菌病合并关节炎的手术治疗主要是关节穿刺、关节镜清理和切开引流术,一般认为的手术适应证包括:①长时间药物治疗疗效不佳或病情恶化者;②四肢大关节存在较大的脓肿不易吸收的患者;③伴有骨折的布鲁杆菌性骨关节炎患者;④髋膝关节置换后的感染,并出现假体松动的患者;⑤滑

膜受侵的骨关节炎患者。术后继续使用抗菌药物或根据药敏试验选择对细菌敏感的抗菌药物治疗一段时间,预后较好且不易复发。

2. 合并膝关节炎: Papastergiou等^[28]报道了1例行前交叉韧带重建(anterior cruciate ligament reconstruction, ACLR)术后2年,布鲁杆菌感染引起膝关节炎的病例,患者进行关节镜灌洗和清除术。术后3周因患者凝集试验仍阳性,患者接受第二次关节镜灌洗和清除术。术后应用抗菌药物(磺胺甲恶唑/甲氧苄啶,多西环素和利福霉素)联合治疗3个月,随访4年患者无复发。Cerit等^[29]应用开放性关节切开术和滑膜切除术,治疗1例布鲁杆菌性膝关节炎患者。手术治疗指征为滑膜炎,滑膜组织病理学显示非特异性慢性炎症,术后患者口服强力霉素(2 g/d)6周,链霉素(1 g/d)4周后症状消失,患者健康状况良好,步行无障碍。Wünsche等^[30]报道1例膝关节置换后出现布鲁杆菌感染者,因出现关节松动,便取出假体、彻底清洗,随访18个月,患者实验室指标水平正常,临床症状消失,未见复发。

3. 合并髋关节炎:魏建全等^[31]应用髋关节切开引流术治疗1例布鲁杆菌性髋关节炎患者,药物治疗6周后,患者血常规各指标、ESR恢复正常,随访4个月无复发。Jalan等^[7]报道了1例布鲁杆菌性髋关节炎患者,入院72 h后进行左髋关节切开+引流术;术后静脉注射庆大霉素7 d,口服多西环素和利福平持续8周;最近1年随访无复发,且髋关节活动度正常。

4. 合并其他关节炎: Porat等^[32]应用手术引流和刮除术治疗1例布鲁杆菌性髌髁关节炎患者,术后应用四环素(3.0 g/d)6周,链霉素(1.0 g/d)10 d的方案治疗。随访5年内,患者症状消失,髌髁关节活动正常,血清学检查阴性。Brennan等^[33]对1例布鲁杆菌性腕关节炎患者进行手术引流及滑膜切除术,而预后结果却未提及。其他类型关节炎如肩关节炎、肘关节炎和踝关节炎等国内外文献对相应的手术治疗尚少见论述,仅提到关节切开、关节镜冲洗引流、手术切开引流等治疗方式,但预后结果并未提及或尚未明确^[34]。

三、发展及展望

综上,关于布鲁杆菌性骨关节炎的治疗,药物治疗方面常用的有WHO推荐的治疗指南和由首都医科大学附属北京地坛医院制定的《布鲁氏菌病诊疗指南(试行)》,均有药物治疗的适应证用药原则,两种用药方案大同小异,均取得了较好的效果。手术治疗分为手术适应证和手术方式的选择,脊柱手术包括脊柱前路、后路、微创手术,关节手术包括关节穿刺、关节镜清理和切开引流术。治疗方案尚不规范,迫切需要总结并制定出一套规范化治疗方案。本综述总结的相关国内外文献关于布鲁杆菌性骨关

节炎的治疗进展,为以后规范化治疗提供一定的理论依据,以促进临床工作者更严格地掌握该病的治疗原则,掌握各项治疗方案的适用条件,从而提高布鲁杆菌性骨关节炎患者的治愈率。

参 考 文 献

- [1] Turan H, Serefhanoglu K, Karadeli E, et al. A case of brucellosis with abscess of the iliacus muscle, olecranon bursitis, and sacroiliitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(6):e485-e487.
- [2] 张耀, 张强, 赵昌松. 布氏菌性脊柱炎临床治疗方法的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(3):237-240.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行)[J]. *传染病信息*, 2012, 25(6):323-324, 359.
- [4] Köse S, Serin Senger S, Akkoçlu G, et al. Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases[J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(2):220-223.
- [5] Reşorlu H, Saçar S, Inceer BŞ, et al. Cervical spondylitis and epidural abscess caused by brucellosis: a case report and literature review[J]. *Folia Medica*, 2016, 58(4):289-292.
- [6] Jacob NR, Rodríguez CG, Binaghi MA, et al. Brucellosis complicating chronic non-infectious disorders: diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. *J Med Microbiol*, 2008, 57(Pt 9):1161-1166.
- [7] Jalan D, Elhence A, Elhence P. A case of acute septic arthritis hip caused by *Brucella melitensis* in an adolescent child[J]. *Brit Med J*, 2015, 16(7):367-368.
- [8] Jia B, Zhang F, Lu Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications[J]. *PLoS Neglect Trop D*, 2017, 11(5):e0005577.
- [9] 张国军, 颜国飞, 劳阿力, 等. 单纯药物治疗不典型骨关节布氏杆菌病临床疗效观察[J]. *河北医学*, 2013, 19(3):422-424.
- [10] Mancarella L, De Santis M, Magarelli N, et al. Septic sacroiliitis: an uncommon septic arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(6):1004-1008.
- [11] Colmenero JD, Reguera JM, Fernández-Nebro A. Osteoarticular complications of brucellosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1991, 50(1):23-26.
- [12] Rotes-Querol J. Osteo-articular sites of brucellosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(1):63-68.
- [13] 章鹏. 一期前路手术治疗颈椎布鲁杆菌性脊柱炎的相关研究[D]. 河北北方学院, 2015.
- [14] Yaldz C, Özdemir N, Yaman O, et al. A retrospective study of 39 patients treated with anterior approach of thoracic and lumbar spondylodiscitis: clinical manifestations, anterior surgical treatment, and outcome[J]. *Medicine*, 2015, 94(47):e2110.
- [15] 苏菲, 吴子祥, 桑宏勋, 等. 脊柱布氏杆菌感染的临床特征表现及其治疗[J]. *中国骨与关节杂志*, 2017, 6(7):544-550.
- [16] 杨新明, 左宪宏, 贾永利, 等. 两种术式治疗胸腰椎布鲁杆菌性脊柱炎的疗效比较[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28(10):1241-1247.
- [17] 张国军, 颜国飞, 劳阿力, 等. 一期前后路联合手术治疗腰椎布氏杆菌性脊柱炎[J]. *河北医学*, 2013, 19(4):585-587.
- [18] Kaptan F, Gulduren HM, Sarsilmaz A, et al. Brucellar spondylodiscitis: comparison of patients with and without abscesses[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(4):985-992.
- [19] 杨新明, 孟宪勇, 张瑛, 等. 手术治疗胸腰椎布鲁杆菌性脊柱炎[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(7):600-606.
- [20] 它依尔江·举来提, 哈巴西·卡肯, 徐江波, 等. 手术治疗腰椎布鲁杆菌病性脊椎炎17例临床分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(11):1078-1079.
- [21] Chen Y, Yang JS, Li T, et al. One-stage surgical management for lumbar brucella spondylitis by posterior debridement, autogenous bone graft and instrumentation: a case series of 24 patients[J]. *Spine*, 2017, 42(19):1112-1118.
- [22] 张耀, 张强, 赵昌松, 等. 腰椎布氏菌性脊柱炎的外科治疗[J]. *颈腰痛杂志*, 2017, 38(4):330-334.
- [23] 张治, 杨新明, 王耀一, 等. 建立布鲁杆菌病性脊椎炎的影像学分型及临床意义[J]. *河北医药*, 2014, (16):2426-2429, 2430.
- [24] 蓝旭, 高杰, 许建中, 等. 布氏杆菌性脊柱炎的影像学分型与治疗方案选择[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2017, 32(1):40-43.
- [25] Eren S, Büyükcavci M, Ezirmik N. Spinal brucellosis with paraspinal abscess formation treated with CT guided percutaneous abscess drainage[J]. *Interv Neuroradiol*, 2004, 10(4):329-334.
- [26] 段力军, 武永刚, 阿尔宾, 等. 布氏菌性脊柱炎的微创手术治疗[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2015, 8(1):78-80.
- [27] 杨新明, 石蔚, 杜雅坤, 等. 布氏杆菌性脊柱炎临床影像学表现及外科治疗[J]. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15(19):1463-1466.
- [28] Papastergiou SG, Koukoulas NE, Koumis P, et al. Brucella arthritis of the knee, 1 year after revision of anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Brit Med J*, 2011, 14(3):3783-3786.
- [29] Cerit ET, Aydın M. A case of brucellar monoarthritis and review of the literature [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(5):1465-1468.
- [30] Wünschel M, Olszowski AM, Weissgerber P, et al. Chronic brucellosis: a rare cause of septic loosening of arthroplasties with high risk of laboratory-acquired infections[J]. *Z Orthop Unfall*, 2011, 149(1):33-36.
- [31] 魏建全, 苏秦柳畔, 王雄, 等. 布氏杆菌性关节炎二例报道并文献回顾[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, (14):2758-2760.
- [32] Porat S. Brucella arthritis of the sacro-iliac joint[J]. *Infection*, 1984, 12(3):205-207.
- [33] Brennan JL. A case of brucella arthritis in the wrist[J]. *J Clin Pathol*, 1972, 25(11):1002.
- [34] Eder L, Zisman D, Rozenbaum M. Clinical features and aetiology of septic arthritis in northern Israel[J]. *Rheumatology*, 2005, 44(12):1559-1563.

(收稿日期: 2017-10-15)

(本文编辑: 孙荣华)

何杰, 张强, 李鑫. 布鲁杆菌性骨关节炎治疗进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(2):110-113.