

布鲁菌病合并脊柱炎120例临床研究

费晓¹ 方凯²

【摘要】目的 研究布鲁菌病合并脊柱炎的临床表现、治疗及预后。**方法** 分析潍坊市益都中心医院2013年1月至2016年5月收治的120例布鲁菌病并脊柱炎患者的临床资料, 其中椎体炎患者35例、椎间盘受累患者55例、骨质破坏患者和脓肿患者各15例, 椎体炎患者用药方案为多西环素 + 利福平(DR组), 椎间盘受累患者治疗方案为多西环素 + 利福平 + 复方磺胺新诺明(DRC组); 骨质破坏和脓肿患者治疗方案为多西环素 + 利福平 + 复方磺胺新诺明 + 左氧氟沙星(DRCL组), 记录各组临床资料及其治疗方案、疗效、复发及药物不良反应等。**结果** 入组患者脊柱核磁表现为椎体炎、椎间盘受累、骨质破坏周围软组织脓肿。DR组患者2个疗程治愈率、4个疗程治愈率、超过4个疗程治愈率、复发率、药物不良反应发生率分别为14.3%、82.9%、17.1%、28.6%和5.7%; DRC组患者分别为38.2%、94.5%、5.5%、5.5%和1.8%; DRCL组患者分别为0%、20%、80%、0%和3.33%。2个疗程后DRC组患者治愈率显著高于DR组($\chi^2 = 18.26$, $P < 0.001$), 4个疗程后DRCL组患者治愈率显著低于DR组和DRC组(P 均 < 0.001); 4个以上疗程后DRCL组患者治愈率显著高于其他两组(P 均 < 0.001)。DRCL组患者复发率显著低于其他两组($\chi^2 = 16.692$, $P < 0.001$); 三组患者药物不良反应差异无统计学意义($\chi^2 = 1.008$, $P = 0.604$)。**结论** 多药联合长疗程治疗布鲁杆菌病脊柱炎复发率低, 可达到理想治疗终点, 且不一定增加药物不良反应的发生率。

【关键词】 布鲁菌病; 脊柱炎; 核磁共振; 治疗

Clinical study on 120 cases of brucellosis complicated with spondylitis Fei Xiao¹, Fang Kai². ¹Infectious Diseases Department, Weifang Yidu Central Hospital Contagion Section, Qingzhou 262500, China; ²Neurology Department, Qingzhou People's Hospital, Qingzhou 262500, China
Corresponding author: Fei Xiao, Email: feixiao111@126.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical manifestation, treatment and prognosis of brucellosis complicated with spondylitis. **Methods** The clinical data of 120 patients with brucellosis and spondylitis treated in Yidu Central Hospital of Weifang from January 2013 to May 2016 were analyzed, including 35 patients with spondylitis, 55 patients with disc involvement, 15 patients with bone destruction and 15 patients with abscess. Patients with spondylitis were treated with doxycycline and rifampicin (DR group) and patients with disc involvement with doxycycline + rifampicin + compound sulfampin plus cotrimoxazole (DRC group), patients with bone destruction and abscess were treated with doxycycline + rifampicin + compound sulfamethoxazole + levofloxacin (DRCL group). The clinical data, therapeutic effects, recurrence and adverse drug reactions were recorded, respectively. **Results** The spinal nuclear magnetic fields of the patients presented with spondylitis, disc involvement and soft tissue abscess around bone destruction. The cure rates of 2 courses, 4 courses, longer than 4 courses of treatment, the recurrence rate and adverse drug reaction rate of patients in DR group were 14.3%, 82.9%, 17.1%, 28.6% and 5.7%, respectively; which were 38.2%, 94.5%, 5.5%, 5.5% and 1.8% of patients in DRC group; and 0%, 20%, 80%, 0% and 3.33% of patients in DRCL group, respectively. After two courses of treatment, the cure rate of DRC group was significantly higher than that of DR group ($\chi^2 = 18.26$, $P < 0.001$). After 4 courses of treatment, the cure rate in DRCL group was significantly lower than that of DR group and DRC group (all $P < 0.001$), the cure rate of DRCL group was significantly higher than that of the other

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.05.008

基金项目: 北京市医院管理局培育计划 (No. PX2016019)

作者单位: 262500 青州市, 潍坊市益都中心医院感染科¹; 262500 青州市, 青州市人民医院神经内科²

通信作者: 费晓, Email: feixiao111@126.com

two groups after longer than 4 courses of treatment (all $P < 0.001$). The recurrence rate in DRCL group was significantly lower than that of the other two groups ($\chi^2 = 16.692$, $P < 0.001$). There was no significant difference in adverse drug reactions among the three groups ($\chi^2 = 1.008$, $P = 0.604$). **Conclusions** The relapse rate of multiple drugs combined with long course of treatment for spondylitis of brucellosis is low, which could reach the ideal end point, and does not necessarily increase the incidence of adverse drug reactions.

【Key words】 Brucellosis; Spondylitis; Magnetic resonance imaging; Therapeutic

布鲁菌病又称波状热,是由各型布鲁杆菌感染引起的人畜共患全身传染性疾病,其主要传染源是患病或带菌动物。目前我国动物布鲁菌病以羊、牛、猪多发。布鲁菌病患者普遍存在与羊接触行为,通过皮肤黏膜传播而患病人群最多^[1-5]。患者主要临床表现有弛张热、乏力、盗汗、食欲不振,有些病例还出现肺部、胃肠道、皮下组织、睾丸、附睾、卵巢、胆囊、肾及脑部感染,可伴有肝脾淋巴结肿大,多发性、游走性全身肌肉和大关节疼痛,以后表现为骨骼受累,其中脊柱受累最常见,尤其是腰椎^[6]。布鲁杆菌易侵袭脊柱引起感染性病变,简称布病脊柱炎,临床表现以出汗、脊柱关节疼痛、乏力和发热为主,其发生率为布鲁菌病患者数的2%~53%^[7-10],由Kulowski于1932年首次进行公开报道^[11]。其临床症状及电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现与脊柱结核等其他脊柱疾病相似,易引起误诊、误治。近年来,布鲁菌病脊柱炎发病率呈上升的趋势,临床上用药混乱,缺乏严谨、高效的治疗方案,怎样合理应用抗菌药物,缩短用药时间,提高布鲁菌病治愈率,减少致残率有待进一步研究^[12]。本研究收集潍坊市益都中心医院收治的120例布鲁菌病脊柱炎患者临床资料和疗效,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

1. 研究对象:2013年1月至2016年5月本院收治的120例布鲁菌病,经布鲁杆菌虎红试验、凝集试验或血培养确诊均符合《布鲁氏菌病诊疗指南》^[2],经脊柱核磁检查证实存在椎体感染并发症。

2. 研究方法:采集120例布鲁菌病并脊柱炎患者的临床资料,包括临床表现、影像学检查特点、临床用药情况、出院后复诊情况、用药总疗程、药物不良反应情况。治疗时长1个疗程(42 d),每个疗程随访1次。

疗效判定:①治愈为临床症状、体征完全缓解,血常规、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)均在正常范围,核磁表现较治疗前显著改善,或处于恢复期。②复发为停药后再次出现临床表现,或血培养中再次发现布鲁杆菌。③药物不良反应,如肝肾功能损伤、严重胃肠道反应以及严重过敏性皮炎等。

二、统计学处理

采用EpiData 3.0录入数据,应用SPSS 13.0统计软件处理数据。两组患者临床资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者的基本资料

本组病例共120例,其中男性86例(71.7%),女性34例(28.3%);年龄为25~81岁,平均年龄为52.59岁,以中年男性为主。

二、临床表现

120例患者临床表现以发热、骨关节疼痛、乏力、多汗、肌肉酸痛多见,脊柱炎发生的椎体以腰椎最常见,共98例(81.7%),其中胸椎感染者5例(4.2%),颈椎感染者4例(3.3%),各种临床表现发生率见表1。

表1 120例布鲁菌病并椎体感染者的临床表现

临床症状	例(%)
骨关节疼痛	113(94.2)
肌肉酸痛	110(91.7)
发热	103(85.8)
多汗	95(79.2)
乏力	85(70.8)
双下肢无力	59(49.2)
双下肢麻木	32(26.7)

三、影像学表现

脊柱MRI结果提示患者存在不同程度脊柱关节及周围软组织损伤。根据其损伤不同程度将病例分为椎体炎组患者共35例，MRI表现为单个或邻近几个椎体受累，呈长T1长T2信号改变。形态大多为边缘性的骨质破坏，早期仅表现为小的骨质稀疏病灶，上下椎体面及椎体边缘形态不规则，但椎体无

明显骨缺损样变化（图1）。椎间盘受累组患者共55例，表现为椎体及邻近椎间盘受累，致椎间盘破坏，椎间隙变窄或椎间盘突出（图2）。骨质破坏组患者共15例，表现为椎体或椎间盘受累，只要出现椎弓虫蚀样破坏，骨质崩解，椎弓断裂或压缩性骨折中任何一种情况均归于骨质破坏组（图3）。脓肿组患者共15例，病变椎体旁出现不规则软组织

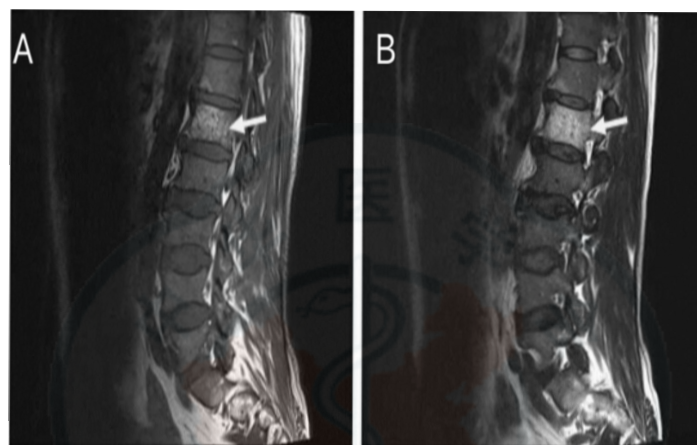


图1 L1椎体T1和T2序列信号增高

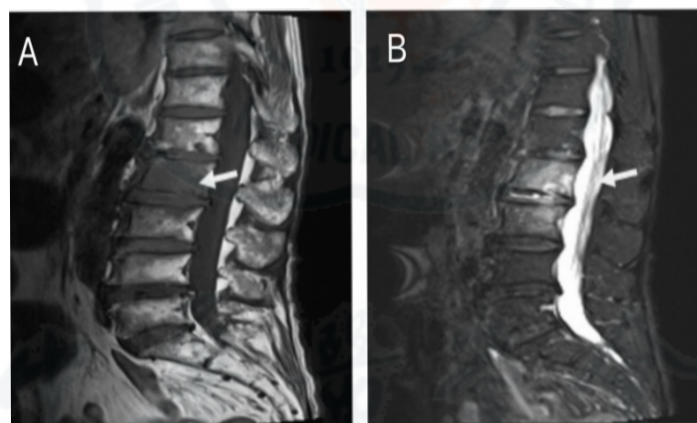


图2 椎体及椎间盘受损

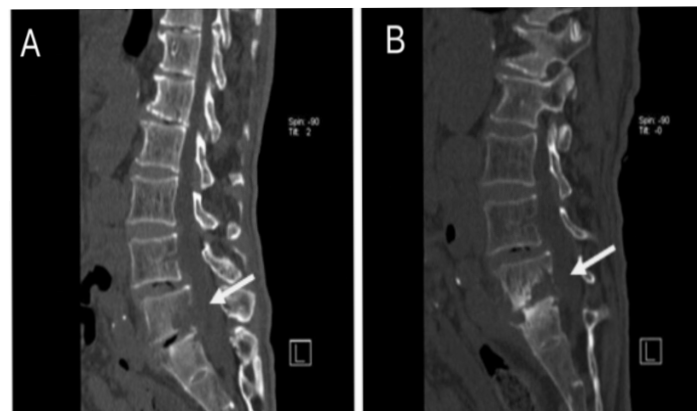
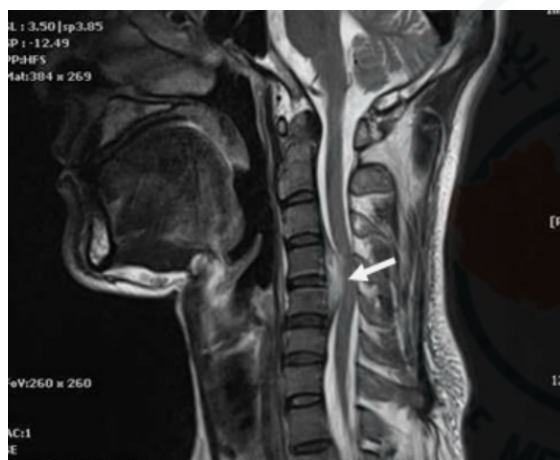


图3 椎体部分骨质呈虫噬样破坏

肿块,可累及邻近腰大肌致其肿胀,出现信号异常(图4),本组患者脊柱核磁多兼有以上几种影像学表现,其中1例患者以间断腰痛9个月余入院,治疗前腰椎核磁见椎体、椎间盘信号异常,椎间隙变窄,椎间盘膨出,且椎旁可见软组织信号,腰椎CT见到椎体骨质虫蚀样破坏(图5),但经三联抗感染治疗10个月后复查脊柱核磁可见病变部位明显好转(图6),1年半以后复查脊柱核磁基本恢复正常(图7)。

四、治疗方案

患者在治疗过程中根据脊柱破坏程度不同采



注: C4~5椎体及周围软组织内见异常信号,呈长T1、长T2信号影,累及邻近颈丛神经根,椎体后方、椎管内见长条状等长T1长T2信号影,大小约3.6 cm × 0.9 cm,该水平脊髓受压变扁。C4~5椎体及周围异常信号,考虑感染性病变并椎管内脓肿形成、椎管狭窄,病变累及邻近颈丛神经根

图4 颈椎椎旁脓肿

取不同的治疗方案。椎体炎组患者用药方案为多西环素 + 利福平 (doxycycline plus rifampin, DR), 椎间盘受累组患者治疗方案为多西环素 + 利福平 + 复方磺胺新诺明 (doxycycline、rifampin plus cotrimoxazole, DRC); 骨质破坏组和脓肿组患者治疗方案为多西环素 + 利福平 + 复方磺胺新诺明 + 左氧氟沙星 (doxycycline, rifampin, cotrimoxazole plus, levofloxacin, DRCL)。

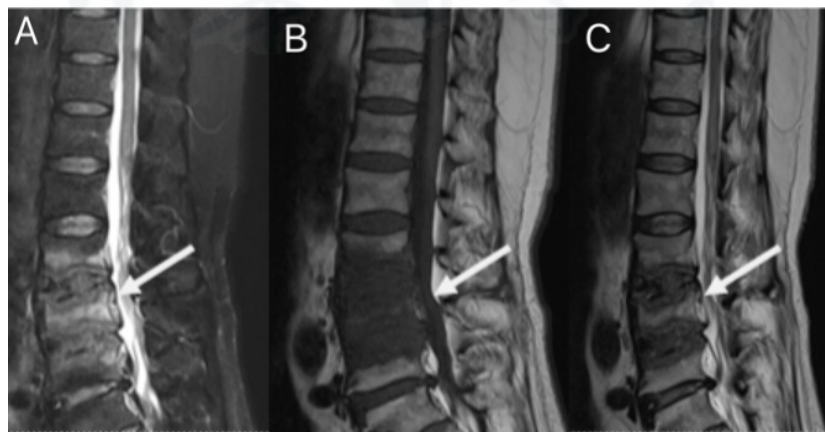
五、随访及预后

其中DR治疗方案的患者治愈时间最短为2个疗程,最长5个疗程,4个疗程内治愈率可达82.9%,但复发率高达28.6%; DRC治疗患者治愈时间最短为2个疗程,最长5个疗程,4个疗程内治愈率高达94.5%,但仍有5.5%患者复发;应用DRCL三联疗法抗感染的患者,椎体破坏程度较重,多有骨质破坏或周围软组织脓肿,4个疗程内治愈率不高,存在骨质破坏的患者治愈时间最短为4个疗程,最长为7个疗程,存在周围软组织脓肿患者治疗均超过4个疗程,治愈时间最长达1年,见表2。

六、药物不良反应

药物不良反应发生率较低,尤其是过敏反应多发生在服药早期,120例脊柱炎患者中仅有4例发生不良反应,其中3例为肝功能损伤,经保肝治疗后肝功能明显好转,1例为光敏性皮炎,症状较轻,无因严重药物不良反应导致停药的患者,见表2。

将DR组、DRC组和DRCL组患者2个疗程后、4个疗程后、> 4个疗程后的治愈情况及其复发情况、药物不良反应情况应用Pearson卡方检验进行统计学分析。根据分析结果提示2个疗程后DRC组



注: 腰椎MRI腰椎序列欠规整, L4椎体向前轻度移位。椎体边缘毛糙、变尖。L3/L4、L4/L5、L4/S1椎间隙变窄。L5/椎体前下缘、S1椎体前下缘及两椎体相对关节面骨质不规则破坏、增生,相应椎体前方见软组织信号, L5/S1椎间隙变窄,椎间隙内见液体信号

图5 某例患者治疗前脊柱核磁检查



注：腰骶序列欠整齐，L4椎体向前轻度移位，椎体边缘毛糙、变尖，多个椎间盘信号减低，T12椎体可见类圆形略短T1长T2信号，压脂序列呈高信号，L5/S1椎体呈长T1长T2信号，压脂序列呈高信号，椎体前方可见软组织信号，L3/L4、L4/L5，L5/S1椎间隙变窄，L2/3/4/5/S1椎间盘膨出，硬膜囊受压

图6 某例典型患者治疗10个月后复查脊柱核磁检查

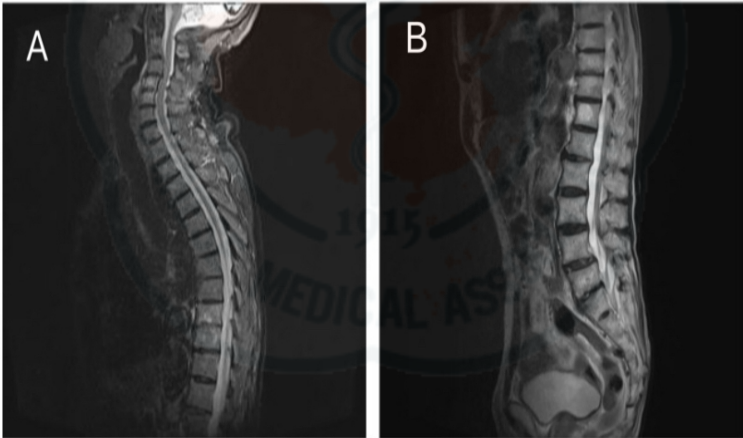


图7 某例典型患者治疗结束后复查核磁

表 2 不同治疗方案患者的治愈率、复发率和不良反应率 [例 (%)]

治疗方案	例 (%)	2个疗程治愈	4个疗程治愈	> 4个疗程治愈	复发	药物不良反应
DR	35 (29.2)	5 (14.3)	29 (82.9)	6 (17.1)	10 (28.6)	2 (5.7)
DRC	55 (45.8)	21 (38.2)	52 (94.5)	3 (5.5)	3 (5.5)	1 (1.8)
DRCL	30 (25.0)	0 (0.0)	6 (20.0)	24 (80.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
χ^2 值		18.26	56.763	56.763	16.692	1.008
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.604

患者治愈率显著高于DR组，4个疗程后DRCL组患者治愈情况显著低于DR组及DRC组，而DR组与DRC组差异无统计学意义，治疗4个疗程以上的DRCL组患者治愈率显著高于其他两组，DR组与DRC组差异无统计学意义，DRCL组患者复发率显著低于另外两组患者，而DRC组患者显著低于DR

组，三组患者药物不良反应差异无统计学意义。

讨 论

布鲁杆菌病脊柱炎的临床症状及影像学表现与脊柱结核等其他脊柱疾病相似^[14]，其核磁表现有椎

体序列信号的改变,骨桥、骨赘形成,椎体破坏与骨质增生硬化同时存在,骨破坏灶小而多发,典型征象有“花边椎”和环征,椎旁脓肿者核磁检查可见椎体旁或椎管内长T1长T2信号影,已有研究报道根据其椎体破坏的不同特点将其影像学表现分为不同类型^[15-18]。目前国内一线治疗方案为多西环素联合利福平或链霉素,不能使用一线药物或效果不佳的病例可酌情选用复方新诺明或氟喹诺酮类^[20]。

本院2010年以前收治的布鲁菌病例数较少,治疗方案采取多西环素联合利福平(DR)连续应用6周,治愈率较高,几乎无复发病例。但自2012年以后,布鲁菌病发病率逐年升高,并且发生脊柱炎的比例越来越高,两种药物单疗程治愈率显著下降,复发率较高,患者接受治疗后仍可能发生脊柱炎等严重并发症,部分患者因误诊导致接受治疗延迟,在初始治疗时已经发生脊柱炎。

本研究入组患者治疗过程中根据脊柱损伤程度不同,采取不同治疗方案。研究结果提示患者发生椎体及椎间盘炎性改变时,治疗4个疗程的治愈率显著高于两个疗程,但应用DR或DRC方案对治愈率影响不大,然而当患者发生骨质破坏及(或)脓肿性改变时,应用DRCL四联抗菌治疗2个疗程无治愈病例,4个疗程治愈率仍较低,延长疗程有80%患者可获得临床治愈。这说明脊柱破坏达到一定程度时,仅靠多药联合不能达到有效治疗效果,必须适当延长疗程,多药联合、长疗程是治疗重点,并且多药联合治疗可有效降低复发率,这与国内外多项研究结果一致^[21-22]。

Ioannou等^[23]和Yilmaz等^[24]通过研究证实,无论采取哪种方案治疗,较长期的治疗方案与较低的失败率呈正相关,越严重的脊柱炎需要越长的疗程才能治愈。目前已有研究证实对于发生较大难以吸收的椎旁脓肿或腰大肌脓肿,椎体破坏灶较大($\geq 1\text{ cm}$)或关节突破坏或病理性骨折而影响脊柱稳定性的患者,可在药物治疗基础上采取手术治疗以有效清除病灶,促进患者早期康复^[25],但临床上多见因患者身体原因或经济因素等难以接受手术治疗。

本研究发现布鲁菌病脊柱炎患者即使发生骨质破坏或脓肿等严重并发症,通过延长治疗时间也能够达到临床治愈。虽然延长疗程可能导致药物不良反应加重,但随访结果显示120例脊柱炎患者中仅有13例发生不良反应,其中10例为肝功能损伤,经保肝治疗后肝功能明显好转,3例患者为光敏性

皮炎,症状较轻,无因严重药物不良反应导致停药的患者。患者并未因服药时间过长导致严重的不良反应。提示仅通过口服药物可以治愈布鲁菌病合并严重椎体感染的患者,当然患者依从性与疗效有一定关系,坚持服药与制动、减少活动都可以促进损伤的脊柱修复。

综上,布鲁菌病并脊柱炎患者根据脊柱感染程度不同需采用多种药物联合治疗并延长治疗时间,以提高临床治愈率,降低复发率,且不会增加药物不良反应。

参 考 文 献

- [1] 王书芳. 344例布氏杆菌病临床特点分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [2] 白永飞, 崔步云, 帖萍, 等. 2006-2015年山西省布鲁氏菌病疫情分析[J]. 传染病监测, 2016, 31(12): 1018-1021.
- [3] 朱素萍. 人和动物布氏杆菌病疫情时空趋势分析及其相关性研究[D]. 兰州: 西北民族大学, 2013.
- [4] 徐卫民, 朱素娟, 施旭光, 等. 浙江省布鲁氏菌病疫情 分析与防控对策研究[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(6): 578-582.
- [5] 赵锁花, 杨建德. 人感染布氏杆菌病的风险因素分析[J]. 天津农学院学报, 2017, 24(3): 97-98, 101.
- [6] 弓建国, 许文联. 布鲁菌性脊椎炎误诊为脊椎结核的CT对比分析[J]. 当代医学, 2009, 15(36): 39-40.
- [7] 吴广. 布氏杆菌病性脊柱炎的CT及MRI诊断[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(36): 67.
- [8] 张培楠, 杨新明, 孟宪勇, 等. 布氏杆菌病性脊椎炎的影像学分型[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(3): 334-337.
- [9] Alyousef M, Aldoghaither R. First case of cervical epidural abscess caused by brucellosis in Saudi Arabia: A case report and literature review. ID Cases. 2018 Apr 11; 12:107-111.
- [10] 刘涛, 孙建民, 崔新刚, 等. MRI及病理学鉴别早期化脓性脊柱炎及布氏杆菌脊柱炎中的应用及价值[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(4): 499-504.
- [11] Solera J, Lozano E, Elisa Martinez-Alfaro, et al. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey[J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(6): 1440-1449.
- [12] 孟祥珠. 布氏杆菌病183例临床分析[D]. 山东大学, 2017.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南(试行) [EB/OL]. [2012-10] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohyzs/s3586/201210/56110.htm>.
- [14] 唐丽丽, 刘白鹭, 舒圣捷, 等. 布氏杆菌病性脊柱炎的影像学诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 21(06): 414-416.
- [15] 沈娟, 韩伟, 冯旭霞. 布氏杆菌脊柱炎的磁共振成像诊断及临床价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(17): 98-101.
- [16] 李奎, 张丽丽. 布氏杆菌性脊柱炎15例影像分析[J]. 中国实用医药, 2014, 9(9): 93-94.
- [17] 郑久荣. 布氏杆菌病性脊柱炎的CT诊断[J]. 医疗装备, 2017, 30(6): 132-133.

- [18] 孙长青, 李天金, 马建青. 布氏杆菌病性脊柱炎分型及其影像学表现分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(9):124-126.
- [19] 沈士恒, 王清涛, 张丽娜, 等. 布氏杆菌病性脊柱炎影像与临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(26):21-22, 24.
- [20] World Health Organization. Joint FAO/WHO expert committee on brucellosis[J]. World Health Organ Tech Rep Ser, 1986, 740:1-132.
- [21] 王大力, 张士义. 急性期布氏病治疗进展研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2001, 16(2):94-95.
- [22] Yang XM, Shi W, Meng XY, et al. The Assessment of the clinical effect of the drug compatibility and course of treatment to the brucellar spondylitis[J]. Surgical Science, 2013, 4(1):92-99.
- [23] Ioannou S, Karadima D, Pneumatics S, et al. Efficacy of prolonged antimicrobial chemotherapy for brucellar spondylodiskitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(5):756-762.
- [24] Yilmaz E, Parlak M, Akalin H, et al. Brucellar spondylitis: review of 25 cases[J]. J Clin Rheumatol, 2004, 10(6):300-307.
- [25] 章鹏, 杨新明, 孟宪勇. 布鲁杆菌性脊柱炎的诊断和治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(11):1029-1032.
- (收稿日期: 2018-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)

费晓, 方凯. 布鲁菌病合并脊柱炎120例临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(5):459-465.

