

结核 T 细胞与脊柱结核疗效的关系研究

周海洋¹ 周宇¹ 王睿^{1△} 周飞¹ 王中兴¹ 孔晓海¹

[摘要] **目的:**观察脊柱结核抗结核治疗效果与结核感染 T 细胞检测反应强度的关系。**方法:**选取本院 2015 年 2 月至 2017 年 12 月住院治疗的脊柱结核病人,按照 TB-IGRA 检查结果($80\sim 400$ pg/mL)纳入试验组,入院常规抗结核治疗 2 周后根据 TB-IGRA 复查结果分为 A 组(下降 ≥ 50 pg/mL)和 B 组(下降 < 50 pg/mL)。2 周后所有患者均行常规手术治疗,术后 2 周再次复查 A、B 两组,下降 ≥ 50 pg/mL 为 A1 组(A 组)和 B1 组(B 组),下降 < 50 pg/mL 为 A2 组(A 组)和 B2 组(B 组)。手术 6 个月后将 A1A2 两组、B1B2 两组及 AB 两组之间的脊柱植骨融合时间、结核复发率和愈合率进行比较,观察 TB-IGRA 值与脊柱结核疗效之间的关系。**结果:**所有患者均获得 6 个月以上的随访,植骨融合时间比较:A 组和 B 组植骨融合时间为(5.73 ± 1.24)个月和(7.81 ± 1.95)个月,A1 组与 A2 组为(5.04 ± 1.56)个月和(6.85 ± 1.81)个月,B1 组与 B2 组为(7.12 ± 1.72)个月与(8.90 ± 1.42)个月,组间比较差异均有统计学意义($P< 0.05$)。术后复发率比较:A 组复发率为 15%,B 组为 12.5%,A1、A2 组及 B1、B2 组复发率分别为 10%、10%及 20%、15%,三组差异无统计学意义($P> 0.05$)。术后治愈率比较:A 组、B 组治愈率分别为 85%、77.5%,A1、A2 组、B1 及 B2 组治愈率分别为 90%、85%、80%及 70%,三组差异均有统计学意义($P< 0.05$)。**结论:**脊柱结核抗结核治疗效果与结核感染 T 细胞检测反应强度有一定的相关性,对于临床抗结核治疗的方案选择和调整具有指导意义。

[关键词] 脊柱结核;结核细胞;脊柱固定

[中图分类号] R529.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)04-0015-04

Study on the Relationship between Tuberculosis T Cells and Curative Effect of Spinal Tuberculosis

ZHOU Haiyang¹ ZHOU Yu¹ WANG Rui¹ ZHOU Fei¹ WANG Zhongxing¹ KONG Xiaohai¹

¹ Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210014, China.

Abstract Objective: To observe the relationship between the anti-tuberculosis effect of spinal tuberculosis and the response intensity of T cells in tuberculosis infection. **Methods:** Patients with spinal tuberculosis hospitalized in our hospital from February 2015 to December 2017 were enrolled in the experimental group according to the results of TB-IGRA (400 pg/mL $\geq N \geq 80$ pg/mL). After two weeks of routine anti-tuberculosis treatment, patients were divided into group A (N value decreased more than 50 pg/mL) and group B (N value decreased less than 50 pg/mL) according to the results of TB-IGRA reexamination. Two weeks later, all patients were treated with routine surgery. Two weeks after operation, the N values of A and B groups were re-examined. The N values decreased more than 50 pg/mL in group A1 and B1, and the N values decreased less than 50 pg/mL in group A2 and group B2. Six months after operation, the fusion time, recurrence rate and healing rate of spinal bone graft between A1A2 group, B1B2 group and AB group were compared, and the relationship between TB-IGRA value and curative effect of spinal tuberculosis was observed. **Results:** All patients were followed up for more than 6 months. The time of bone graft fusion in group A and B was (5.73 ± 1.24) months and (7.81 ± 1.95) months, (5.04 ± 1.56) months and (6.85 ± 1.81) months in group A1 and group A2, (7.12 ± 1.72) months and (8.90 ± 1.42) months in group B1 and group B2, with $P< 0.05$ in each group. The recurrence rate was 15% in group A and 12.5% in group B. The recurrence rates in group A1, A2, B1 and B2 were 10%, 10%, 20% and 15%. This three groups was no significant difference. Last, the cure rates of

基金项目:2016 年南京市科技发展计划项目(201605057)

¹ 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院(南京,210014)

[△]通信作者 E-mail: wangrui_217@hotmail.com

group A and B, A1 and A2, B1 and B2 were 85% and 77.5%, 90% and 85%, 80% and 70%. Which also had significant differences among this three groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapeutic effect of anti-tuberculosis treatment of spinal tuberculosis is correlated with the response intensity of T cell detection of tuberculosis infection, which is of guiding significance for the selection and adjustment of clinical anti-tuberculosis treatment.

Keywords: spinal tuberculosis; tuberculosis cells; spinal fixation

骨结核是一种继发性病变, 95% 经由原发灶血源性感染所致, 因此常认为系全身性结核的局部表现, 实质是一种迟发型超敏反应(Delayed Type Hypersensitivity, DTH), 即是由效应 T 细胞与相应抗原作用后, 效应 T 细胞和吞噬细胞及其产生的细胞因子或细胞毒性为介质, 引起以单核细胞浸润和组织细胞损伤为主要特征的炎症反应^[1]。一直以来, 国内外针对肺结核治疗的机制研究较多^[2], 但对骨关节结核治疗效果方面研究很少。本院自引进结核感染 T 细胞(以下简称 TB-IGRA)检测以来, 对入院的脊柱结核病人进行常规检测, 经过与手术后病理结果相比较, 发现其检测的准确性很高。同时, 在临床运用中发现其检测的反应强度与抗结核治疗效果存在一定的相关性, 特报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取本院 2015 年 2 月至 2017 年 12 月住院治疗的脊柱结核病人, 按照纳入标准及排除标准筛选后纳入试验组。根据入院后抗结核治疗 2 周的 TB-IGRA 值结果将实验组分为 A 组和 B 组。根据术后 2 周的 TB-IGRA 值结果将 A 组和 B 组再次细分为 A1 组和 A2 组, B1 组和 B2 组。每组标定为 20 人, 超出人员按照随机的原则剔除。

1.2 诊断标准

脊柱结核诊断标准^[3]: 1) 有肺结核病史或与结核病人接触史。2) 有低烧、盗汗、食欲不振、消瘦、全身乏力等结核中毒症状。3) 脊椎病变处疼痛、压痛和叩击痛。或可出现后突成角畸形, 脊柱活动受限, 拾物试验阳性。4) 或有寒性脓肿形成。腰椎结核除有腰大肌部脓肿外, 还可在腹股沟、股内侧、腰三角或臀部出现。如寒性脓肿破溃, 可形成窦道、长期不愈。5) 脊椎结核合并截瘫, 在脊髓受压平面以下出现不完全或完全截瘫。6) 结核病变活动期血沉增快。7) 脊椎 X 线及 CT 摄片, 显示椎体不规则骨质破坏, 或有椎体塌陷、空洞、死骨形成, 椎间隙变窄或消失, 椎旁有寒性脓肿阴影。8) 细菌学和病理穿刺检查可明确诊断。

1.3 纳入标准

1) 符合脊柱结核诊断标准; 2) 结核感染 T 细胞酶联免疫斑点实验结果: $400 \text{ pg/mL} \geq N \geq 80 \text{ pg/mL}$ (正

常值为 $0 \sim 14 \text{ pg/mL}$); 3) 具有明确的手术适应症; 4) 脊柱结核处于活动期。

1.4 排除标准

1) 身体极度衰弱患者; 2) 合并心、肝、肾、等严重疾病及精神病患者; 3) 合并有免疫缺陷性疾病; 4) 合并有活动性肺结核的。

1.5 病例的剔除、脱落和终止标准

1) 术后病理检查排除结核; 2) 研究期间发生如肝肾功能损害等其他疾病, 必须终止治疗的; 3) 研究期间出现排除标准中的情形者。

1.6 临床观察项目与实验方法

1.6.1 安全性观测 1) 一般体检项目体重、体温、血压、心率、心律、脉搏、呼吸、营养等; 以及神经系统体检; 2) 血、尿、便常规检查; 3) 心、肝、肾功能检查。

1.6.2 疗效观测 1) 入院时检查 TB-IGRA; 2) 手术前复查 TB-IGRA; 3) 手术后 2 周复查 TB-IGRA; 4) 手术后 2 周复查彩超(探查关节周围或椎旁是否有新的脓肿出现)、血常规、血沉及肝、肾功能; 5) 手术 1 个月后, 每月复查 X 线、CT、彩超、血常规、血沉及肝、肾功能; 6) 术后 6 个月比较 AB 两组的植骨融合时间, 术后复发率和治愈率。

1.6.3 疗效判定 结核复发: 手术后切口破溃形成窦道, 或经过 X 线片、CT 及彩超检查证实有新的骨破坏及脓肿形成, 即认为结核复发。

脊柱融合时间: 通过定期复查 X 线片(1 次/月), 见骨小梁通过融合区域, 认为脊柱融合。

脊柱结核治愈标准^[4]: 1) 临床表现: 结核病症消失, 一般情况良好, 无主诉疼痛, 恢复正常生活或工作; 体温正常, 病变局部无叩击痛; 无流注脓肿及窦道出现; 神经功能恢复或基本恢复; 术后 1 个月佩戴支具下地, 4~5 个月恢复正常生活与工作。2) 实验室检查: ESR、CRP 检测两项同时或其中一项正常或接近于正常。3) 影像学检查: X 线片、CT、MRI 检查显示脓肿消失, 无新生破坏灶, 无植骨床与植骨吸收现象, 出现植骨界面骨愈合征象。随访时后凸、侧凸畸形矫正满意, 畸形矫正角度丢失 $< 5^\circ$ 。4) B 超检查: 可能出现椎旁脓肿或流注脓肿的部位无液性暗区。5) 肝、肾功能: 随访时均正常或基本正常。

1.6.4 实验方法 将所有入院的脊柱结核患者按照

TB-IGRA 检查结果($400\text{ pg/mL} \geq N \geq 80\text{ pg/mL}$)纳入试验组,所有病人入院后相同用药(利福平针剂 0.45 g/d ,左氧氟沙星针 0.4 g/d 静脉滴注,异烟肼片 0.4 g/d ,乙胺丁醇片 0.75 g/d ,骨痨片 12 片,2 次/d,骨痨汤 1 剂/d)常规抗结核治疗,根据 2 周后复查的 TB-IGRA 结果进行分组:A 组, N 值下降 $\geq 50\text{ pg/mL}$ 的病人;B 组, N 值下降 $< 50\text{ pg/mL}$ 的病人。2 周后所有患者均进行我科常规的结核病灶清除、脊柱固定手术,手术后抗结核治疗方案不变,术后 2 周出院。患者出院后改为(利福平胶囊 0.45 g/d ,异烟肼片 0.4 g/d ,乙胺丁醇片 0.75 g/d ,骨痨片 12 片,2 次/d)抗结核治疗。手术 2 周后复查 TB-IGRA,根据结果再次分组:

- A 组
- A1 组: N 值下降 $\geq 50\text{ pg/mL}$ 的病人(20 人)。

A2 组: N 值下降 $< 50\text{ pg/mL}$ 的病人(20 人)。
- B 组
- B1 组: N 值下降 $\geq 50\text{ pg/mL}$ 的病人(20 人)。

B2 组: N 值下降 $< 50\text{ pg/mL}$ 的病人(20 人)。

手术 6 个月后将 A1A2 两组、B1B2 两组及 AB 两组之间的脊柱植骨融合时间、结核复发率和愈合率进行比较,论证所得结果的优劣情况。

1.7 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件,对两组病例的复发率采用卡方检验,对植骨融合时间、血沉恢复时间采用 t

检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均获得 6 个月以上的随访,治疗及随访过程中患者生命体征平稳,未出现严重的心、肝、肾等脏器功能性损害,无内固定断裂或继发骨折案例发生。其中 A 组 40 例:男 23 例,女 17 例;年龄 $24 \sim 77$ 岁,平均(57.43 ± 8.16)岁;病程 $3 \sim 10$ 个月,平均(5.81 ± 2.58)个月。B 组 40 例:男 21 例,女 19 例;年龄 $32 \sim 81$ 岁,平均(52.41 ± 9.68)岁;病程 $4 \sim 10$ 个月,平均(5.21 ± 3.24)个月。A1 组 20 例:男 12 例,女 8 例;年龄 $37 \sim 74$ 岁,平均(59.26 ± 6.41)岁;病程 $3 \sim 10$ 个月,平均(6.1 ± 3.5)个月。A2 组 20 例:男 11 例,女 9 例;年龄 $24 \sim 77$ 岁,平均(54.84 ± 6.51)岁;病程 $2 \sim 8$ 个月,平均(5.01 ± 4.52)个月。B1 组 20 例:男 12 例,女 8 例;年龄 $35 \sim 71$ 岁,平均(48.93 ± 8.26)岁;病程 $4 \sim 8$ 个月,平均(5.5 ± 2.8)个月。B2 组 20 例:男 9 例,女 11 例;年龄 $32 \sim 81$ 岁,平均(52.64 ± 9.83)岁;病程 $3 \sim 11$ 个月,平均(6.42 ± 3.17)个月。A 组与 B 组、A1 组与 A2 组、B1 组与 B2 组之间一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。植骨融合时间及术后治愈率比较,其组间差异明显,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而术后复发率比较,组间差异较小,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体统计数据见表 1-3。

表 1 植骨融合时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	A1	A2	B1	B2	A	B
融合时间/月	5.04 ± 1.56	6.85 ± 1.81	7.12 ± 1.72	8.90 ± 1.42	5.73 ± 1.24	7.81 ± 1.95
t	4.717		5.162		0.466	
P	0.015		0.009		0.047	

表 2 术后复发率比较

组别	A1	A2	B1	B2	A	B
术后复发率/%	10	10	20	15	15	12.5
χ^2	5.045		6.080		2.643	
P	0.294		0.156		0.228	

表 3 术后治愈率比较

组别	A1	A2	B1	B2	A	B
术后治愈率/%	90	85	80	70	85	77.5
t	2.855		4.126		6.749	
P	0.036		0.008		0.018	

3 讨论

人体感染结核分枝杆菌后,外周血中会产生特异性 T 淋巴细胞,这些 T 淋巴细胞再次接触结核抗原后被激活,并分泌 IFN- γ ,TB-IGRA 就是通过用结核分枝杆菌特异抗原在体外刺激待检者的全血,经过培养后,定量检测血浆中的 IFN- γ 含量变化,以判断是否存在结核特异性的 T 淋巴细胞^[5,6]。而有研究证明,抗结核治疗前后 IFN- γ 水平有显著变化^[7],并且 Lee 等^[8]认为 TB-IGRA 检测的准确性与患者年龄,基础

疾病,应用免疫抑制剂治疗,淋巴细胞减少症无关,这也证明了 TB-IGRA 的定量检测更加客观和准确。

目前认为结核治疗术后的植骨融入时间、复发率和治愈率多与术前抗结核治疗时间、术中病灶清除情况以及术后制动等因素有关^[9]。本院选择术前常规抗结核治疗 2 周,使结核菌处于一个相对静止的状态,本研究中所有试验组患者经抗结核治疗后,其 TB-IGRA 的反应强度均有不同程度的下降。A 组的植骨融合时间较 B 组有明显的缩短,考虑与血液中结核菌素的较低水平所带来的较少的溶骨性破坏有关。骨结核病理实质为单核细胞浸润和组织细胞损伤的特异性炎症反应,从这个角度出发,术中彻底的病灶清除和术后坚固固定,对于减少术后病灶结核菌素浓度及控制炎症反应都有重要的作用^[10],反映到外周血中即为 TB-IGRA 数值的降低。本院在治疗脊柱结核时,视病灶位置选择前、后路手术方式^[11],保证术中术野的开阔,将病灶周围的死腔、硬化壁彻底清除,清理范围到达正常骨质与病变骨之间的亚正常骨质^[4,12],同时,使用生

物明胶海绵包裹利福平粉末填塞病灶,保证了局部结核菌素的低水平,所以本次研究中三组患者术后复发率均较低,且无统计学差异。术中病灶的彻底清除、坚强的固定和制动保证了术后早期的日常活动,对于提高治愈率有着很大的帮助^[13,14],B组治愈率低于A组,一方面是因为术后影像学复查骨愈合时间的延长,另一方面与血沉及C反应蛋白等炎症指标的高水平持续有关^[15,16]。这两个方面都体现局部结核菌素的活跃状态,同时也间接的表现为TB-IGRA数值的升高^[17]。所以,从植骨融合时间及术后治愈率来看,TB-IGRA与二者有一定的相关性。

目前国内外对脊柱结核治疗评估没有一个客观的辅助指标,完全由临床医生根据经验进行抗结核方案的调整。通过系统的临床研究,找到脊柱结核抗结核治疗效果与TB-IGRA检测反应强度关系的相应证据及客观规律,可以使脊柱结核治疗具有明确的评估指标,使临床医生根据评估的客观指标进行抗结核方案的调整,提高抗结核的有效性,降低脊柱结核病人的致残率,提高患者的生活质量。然而,TB-IGRA指标是否可以量化脊柱结核的活动程度、鉴别脊柱结核与其他部位结核以及区分陈旧性与活动性结核有待进一步临床研究和探讨。

参考文献

- [1] HSU H, LACEY D L, DUNSTAN C R, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(7):3540-3545.
- [2] 陈敬,董德琼,杨渝洁,等. 白细胞介素 12 对结核病患者 Th1/Th2 平衡的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25(5):292-295.
- [3] 马恩波,马福云,赵俊才. 脊柱结核诊断和外科治疗的研究进展[J]. *青海医药杂志*, 2016, 46(1):78-79.
- [4] 王自立,金卫东,乔永东,等. 超短程化疗方案及病变椎体部分切除术治疗脊柱结核[J]. *中华骨科杂志*, 2005, 25(2):79-85.
- [5] 袁凯,吴雪琼,张强,等. 结核杆菌抗原特异性 γ 干扰素释

放试验在脊柱结核辅助诊断中的应用研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(14):2314-2316.

- [6] KIM S H, SONG K H, CHOI S J, et al. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis in immunocompromised patients[J]. *AM J Med*, 2009, 122(2):189-195.
- [7] 林淑娴,杨芳芳,彭毅,等. 酶联免疫斑点法对抗结核治疗期肺结核患者多肽特异性 IFN- γ 的检测[J]. *中国医药生物技术*, 2013, 8(2):93-99.
- [8] LEE Y M, KIM S M, PARK S J, et al. Indeterminate T-SPOT. TB test results in patients with suspected extrapulmonary tuberculosis in routine clinical practice[J]. *Infect Chemother*, 2013, 45(1):44-50.
- [9] 施宗祥,朱德智,张少华,等. 脊柱结核病灶清除和植骨融合术后复发的影响因素[J]. *骨科*, 2013, 4(1):11-15, 18.
- [10] 李宁,艾继超. 后路病灶清除、椎间植骨、钉棒内固定治疗胸腰段脊柱结核的临床疗效分析[J]. *医学综述*, 2018, 24(7):1140-1143.
- [11] 汪卫,周永强,王勇平. 前路病灶清除植骨内固定与后路内固定治疗多节段胸腰椎椎体结核的疗效对比分析[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2016, 13(3):38-41.
- [12] 王自立,杨伟宇,金卫东,等. 病变椎体部分切除、髂骨植骨及内固定术治疗脊柱结核[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2004, 14(12):716-719.
- [13] LI J H, ZHANG Z H, SHI T, et al. Surgical treatment of lumbosacral tuberculosis by one-stage debridement and anterior instrumentation with allograft through an extraperitoneal anterior approach[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10(1):62.
- [14] SONG J F, JING Z Z, CHEN B, et al. One-stage anterolateral surgical treatment for lumbosacral segment tuberculosis[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(2):339-344.
- [15] 张少俊,杨驰,范琳. 血清结核抗体诊断活动性结核病的价值[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 41(1):20-25.
- [16] 梁利川,赵晨,罗磊,等. 术后复发性胸腰椎结核的病例特点及临床意义[J]. *实用骨科杂志*, 2018, 24(7):581-583.
- [17] 任涛,张敏,张艺,等. 活动性肺结核 T 细胞亚群分布特点[J]. *中国防痨杂志*, 2005, 27(1):63-64.

(收稿日期:2018-11-10)