

耐药脊柱结核临床诊疗专家共识

《耐药脊柱结核临床诊疗专家共识》编写组

【摘要】 耐药结核病是目前结核病治疗领域的难点, 脊柱结核是一种常见的肺外继发性结核病, 耐药问题严重影响脊柱结核患者的治疗效果和预后。本专家共识简要介绍了耐药脊柱结核的定义和流行病学; 指出耐药脊柱结核的诊断标准和方法; 提出了抗结核治疗方案制定, 手术时机和手术方法的选择等方面的建议; 对耐药脊柱结核的未来研究方向进行了展望。

【关键词】 结核, 脊柱; 结核, 抗多种药物性; 诊断技术和方法; 外科手术, 选择性; 综合疗法; 临床方案

Expert consensus on diagnosis and treatment of drug-resistant spinal tuberculosis *Expert consensus on diagnosis and treatment of drug-resistant spinal tuberculosis writing group. Professional Committee of Bone and Joint Tuberculosis of Chinese Anti-tuberculosis Association, North China Bone Tuberculosis Union, Chinese Journal of Antituberculosis*
Corresponding author: QIN Shi-bing, Email: qinsb@sina.com

【Abstract】 Drug-resistant tuberculosis is a difficult problem in the field of TB treatment. Spinal tuberculosis is a common extrapulmonary secondary tuberculosis. Drug resistance seriously affects the therapeutic effect and prognosis of spinal tuberculosis. This expert consensus provides a brief introduction to the definition and epidemiology of drug-resistant spinal tuberculosis, proposes the diagnostic criteria and methods of drug-resistant spinal tuberculosis, puts forward some suggestions on the formulation of anti-tuberculosis treatment, the choice of surgical timing and surgical methods, prospects the research development of drug-resistant spinal tuberculosis in the future.

【Key words】 Tuberculosis, spinal; Tuberculosis, multidrug-resistant; Diagnostic techniques and procedures; Surgical procedures, elective; Combined modality therapy; Clinical protocols

耐药结核病是目前结核病治疗领域的难点, 骨关节结核尤其是脊柱结核是一种常见的肺外继发性结核病, 耐药问题严重影响脊柱结核患者预后, 并大大增加外科手术风险。为及时交流国内外关于耐药脊柱结核诊断与治疗的科研成果和经验, 掌握最新学术动态, 提高骨关节结核的诊疗水平, 进一步推动我国骨关节结核诊治工作的规范化进程, 由首都医科大学附属北京胸科医院主办, 天津市海河医院、河北省胸科医院及内蒙古自治区第四医院共同参与的“耐药脊柱结核临床诊疗论坛暨第一届京津冀蒙骨关节结核诊疗研讨会”于 2018 年 3 月 30 日在首都医科大学附属北京胸科医院召开, 与会专家从耐药脊柱结核的新诊断技术、手术治疗时机、手术入路方式等, 讨论总结了耐药脊柱结核的药物治疗及手术

诊疗规范, 并对几例临床疑难病例进行深入的分析研究, 并商讨一致形成了本耐药脊柱结核临床诊治的初步共识。该共识旨在规范我国对耐药脊柱结核的规范化的诊断流程和治疗策略, 进一步提高我国耐药脊柱结核的诊治水平。

一、耐药脊柱结核定义及分型

耐药脊柱结核是由耐药结核分枝杆菌感染脊柱而罹患的疾病。耐药脊柱结核多样化, 正确的分析分型对于指导治疗有重要意义, 目前耐药脊柱结核按照 WHO^[1] 公布的相关标准分为: (1) 单耐药脊柱结核: 患者脊柱感染的结核分枝杆菌经体外药物敏感性试验 (简称“药敏试验”) 证实对 1 种抗结核药物耐药; 其中单耐利福平 (RFP) 者往往容易转变为耐多药结核病, 所以在治疗上等同于耐多药结核病。 (2) 多耐药脊柱结核: 患者脊柱感染的结核分枝杆菌经体外药敏试验证实对 1 种以上的抗结核药物耐药, 但不包括同时耐异烟肼 (INH) 和 RFP。 (3) 耐多药脊柱结核: 是指对 RFP 和 INH 均具有耐药性的脊柱结核。 (4) 广泛耐药脊柱结核: 是指结核分枝杆菌对 RFP 和 INH 均具耐药性的基础上, 还对全部氟

喹诺酮类药物及至少对二线抗结核药物中的卡那霉素(Km)、卷曲霉素(Cm)和阿米卡星(Am)之一具有耐药性的脊柱结核^[2]。(5)对所有抗结核药均耐药的结核病(totaldrug-resistant TB, TDRTB);“所有”指对我国现有的并且能做药敏试验的所有抗结核药[INH、Sm、乙胺丁醇(EMB)、RFP、Km、Cm、Am、丙硫异烟胺(Pto)、对氨基水杨酸钠(PAS)、氧氟沙星(Ofx)、左氧氟沙星(Lfx)和利福喷丁(Rft)]耐药,如同癌症晚期一样,会成为不治之症。

耐药脊柱结核临床又分为原发耐药和继发耐药两种:(1)原发耐药脊柱结核:指既往未接受过抗结核药物治疗的脊柱结核患者或者用抗结核药物<1个月的患者,由于感染了耐药结核分枝杆菌而对抗结核药物耐药。(2)获得性耐药脊柱结核:指在治疗过程中出现与形成的对抗结核药物耐药,又称继发性耐药。形成原因包括:不规律用药;医源性耐药;药物不良反应、心理因素等限制用药;误诊误治;等等^[3]。

二、耐药脊柱结核相关的流行病学

据 2016 年 WHO^[4]全球结核病报告,全球 2015 年新发结核病患者约为 1040 万例。其中 MDR-TB 患者 48 万例,约占全球结核病患者例数的 20%,MDR-TB 发病率为 1.1%;在复治患者中,18.4%的患者至少对一种抗结核药物耐药,MDR-TB 的发病率为 7.0%^[2]。

因中国的医疗环境,脊柱结核患者首诊于综合医院,但综合医院往往没有结核分枝杆菌检测及培养、药敏试验的条件。在治疗上,对抗结核药物治疗缺乏规范性认识,化疗方案不合理,重手术、轻化疗的情况屡见不鲜;加上医生对患者健康教育及监督不到位,造成了药物搭配不合理、剂量不够,以及患者不能规律用药、疗程不能坚持等,使脊柱结核继发耐药的发生越来越常见^[5-6]。

首都医科大学附属北京胸科医院骨科统计了 2015—2017 年的脊柱结核患者,发现耐药脊柱结核的发现例数逐年增高(表 1);对各类药物的耐药率情况也不容乐观(表 2)。但这只是单中心数据,缺乏多中心的大样本数据与分析,需要进一步进行流行病学调查研究。

表 1 北京胸科医院骨科 2015—2017 年收治的非耐药与耐药脊柱结核患者统计

脊柱结核患者类别	2015 年	2016 年	2017 年
非耐药例数	572	586	553
单耐药例数	4	10	3
耐多药例数	6	8	38
多耐药例数	1	2	2
初治耐药例数	0	2	4
复治耐药例数	11	18	39

表 2 各类抗结核药物近 3 年在北京胸科医院骨科进行耐药性检测的结果

药物名称	2015 年			2016 年			2017 年		
	检测例数	耐药例数	耐药率(%)	检测例数	耐药例数	耐药率(%)	检测例数	耐药例数	耐药率(%)
异烟肼	594	10	1.7	626	16	2.6	639	16	2.5
利福平	594	9	1.5	626	20	3.2	639	20	3.1
链霉素	487	5	1.0	389	9	2.3	639	12	1.9
利福喷丁	594	8	1.3	626	13	2.1	639	11	1.7
利福布丁	594	8	1.3	626	13	2.1	639	10	1.6
对氨基水杨酸-异烟肼	487	2	0.4	389	7	1.8	639	6	0.9
丙硫异烟胺	487	1	0.2	389	2	0.5	639	3	0.5
阿米卡星	487	2	0.4	389	2	0.5	639	3	0.5
左氧氟沙星	487	2	0.4	389	3	0.8	639	3	0.5
莫西沙星	—	—	—	389	3	0.8	639	3	0.5
卷曲霉素	487	2	0.4	389	2	0.5	639	3	0.5
氯法齐明	—	—	—	389	5	1.3	639	3	0.5
克拉霉素	—	—	—	389	2	0.5	—	—	—
乙胺丁醇	—	—	—	626	4	0.6	—	0	—

注 表中“—”表示未检测

三、耐药脊柱结核的诊断技术、方法与标准

目前,可用的诊断耐药脊柱结核的技术与方法包括:(1)实验室检测与病理学检查。结核分枝杆菌培养(菌型检测)、分子生物学检测、病理分子生物学检测,以及病理学检查。送检的标本包括静脉血(多在患者发热时检查)、痰(并发肺结核者)、脓液、死骨、肉芽组织,其中尤以肉芽组织检出阳性率高^[7]。(2)无客观实验室证据支持的临床判断。包括综合患者病史、临床表现、影像学检查表现、诊断性抗结核药物治疗等。

1. 结核分枝杆菌的改良罗氏培养:依照标本检查对结核分枝杆菌进行分离培养和药敏试验,是骨关节结核耐药性检测最具权威性的临床诊断标准。在临床上已有几十年的历史^[8]。该方法简单、实用、推广范围广,可对大多数(达 18 种之多)一线和二线的抗结核药物进行临床药敏试验^[9]。但是该方法检测的阳性率相对较低,加上结核分枝杆菌的自然生长周期长,往往出结果需要 2~3 个月。故不能充分实现临床上早期诊断及早期治疗的要求,但是其作为临床重要的参考依据及治疗依据,目前仍然是必不可少的^[10]。

2. 全自动 BACTEC MGIT 960 分枝杆菌培养系统(简称“MGIT 960”)和 BacT/ALERT 3D 系统:采用非放射液体培养系统,使菌培养、菌种鉴定时间缩短(4~12 d),亦可进行药敏试验,但主要针对 4 种一线抗结核药物。但经 MGIT 960 系统快速增菌后,接种于 7H10 培养基,可对包括一、二线抗结核药物在内的 15 种药物行药敏试验,整个过程需时 3 周^[11]。

3. 分子生物学的相关技术^[12]:这是目前较先进和快速的方法,根据检测位点的基因突变情况判断结核分枝杆菌的耐药性,有直接测序法、微阵列基因芯片试验法、多聚酶链式反应-单链构象多态性全面分析法。包括:(1)GeneXpert MTB/RIF,是基于 GeneXpert 平台以及 real-PCR 技术的结核分枝杆菌及利福平耐药性检测系统,能快速出结果^[13]。该技术在肺结核患者的痰液标本中,检测结核分枝杆菌及利福平耐药性具有高敏感度及特异度。对肺外结核尤其是脊柱结核,同样有较高的敏感度和特异度。(2)线性探针杂交技术(简称“HAIN 技术”),该技术 9 h 内即能鉴定结核分枝杆菌复合群与龟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌等 13 种常见非结核分枝杆菌,同时确定是否对异烟肼和利福平耐药^[14]。

4. 病理分子生物学诊断:基于核酸扩增技术的

分子检测方法对石蜡包埋标本进行检测,在结核病的诊断和鉴别诊断及耐药突变检测中目前发展较快,能对异烟肼、利福平、乙胺丁醇和氟喹诺酮类等常见抗结核药物进行耐药性检测^[15]。

5. 无实验室检测证据支持的临床耐药脊柱结核的判定:在临床工作中,我们经常遇到一部分患者,在罗氏培养及基因检测等方面均未明确其结核分枝杆菌临床分离株是否对抗结核药物耐药。但是经过规范化抗结核药物治疗(诊断性)后,临床的治疗效果欠佳或者病情加重,在排除自身免疫和其他并发症等原因后,具备以下条件者:(1)经历 1 次以上失败的病灶清除术者,并且术前、术后均按标准抗结核化疗方案治疗 3~4 周;(2)无明显诱因的脊柱结核复发者;(3)脊柱结核并发慢性窦道者,并且窦道持续 1 年以上不愈合的骨结核患者。具备上述 3 条之一者,则可判断有临床耐药的可能;我们可以依照耐多药脊柱结核的诊疗方式进行治疗^[16]。经专家讨论,建议在上述情况下要及时调整抗结核药物,不必要完全依赖和按照实验室检测结果来安排临床治疗。但是,这需要我们做进一步的研究进行规范^[17]。

四、治疗

1. 营养支持及提高患者对疾病的认知:在脊柱结核的临床治疗过程中,营养支持治疗是基础,自身营养状况是脊柱结核术后复发的一个重要危险因素。对脊柱结核术后的患者,加强营养、提高自身免疫力,是防止病变复发与复治的一个重要手段。同时,需要提高患者对该病的认识,告知患者对此病治疗的长期性与规律性,坚持服药,必要时需要长期输液,从根本上提高患者的治疗依从性。

2. 药物治疗:在耐药脊柱结核的临床药物治疗中,主要原则为尽早、合用、定量、定期,以及全面等。就耐药结核患者来说,其结核分枝杆菌耐药性的生成因素和严重程度都各有其特点。所以对于不同特点的患者,临床化疗方案是不尽相同的,需要充分地评估患者自身的具体情况,在密切结合药敏试验结果的基础上为患者制定科学有效的临床治疗计划^[18]。若进行药敏试验的难度较大或无法得到准确的试验结果,可在临床综合判断预测耐药情况的基础上,参考二线抗结核药物使用的相关标准进行抗结核药物的组合,也就是所谓的经验性治疗^[19]。

目前,在耐多药脊柱结核的治疗上我们严格按照 WHO^[20]《耐药结核病治疗指南(2016 年更新版)》的要求来指导用药。从目前耐药脊柱结核的发

病率特点考虑,本共识重点强调利福平单耐脊柱结核及耐多药脊柱结核的治疗药物应该进行如下分组:A组为氟喹诺酮类,包括高剂量左氧氟沙星(≥ 750 mg/d)、莫西沙星及加替沙星。B组为二线注射类药物,包括阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素(或链霉素)。C组为其他二线核心药物,包括乙硫异烟胺(或丙硫异烟胺)、环丝氨酸(或特立齐酮)、利奈唑胺和氯法齐明。D组分为3个亚组,D1为吡嗪酰胺、乙胺丁醇和高剂量异烟肼;D2为贝达喹啉和德拉马尼;D3为对氨基水杨酸、亚胺培南-西司他丁、美罗培南、阿莫西林-克拉维酸、氨硫脲。其中A、B、C组为治疗的核心药物,D组不作为MDR-TB治疗的核心药物。依照上述药物分组,其原则是:(1)坚持联合用药,避免单一给药:氟喹诺酮类药物为首选药物,并至少选择一种注射类药物,如卡那霉素、丁胺卡那霉素或卷曲霉素。这两组药物至少使用6个月及以上;同时必须选择2~3种二线核心药物。例如,环丝氨酸、利奈唑胺、丙硫异烟胺等辅助治疗;药敏试验提示仍敏感者一线药物仍可使用。化疗方案中至少包括2、3种敏感药,强化期最好有5种有效的抗结核药物组成化疗方案,巩固期至少3种药物联合使用^[19-20]。(2)个体化给药原则:依据患者既往使用抗结核药物史、局部地区耐药的分布情况、药敏试验结果、耐药基因的检测结果,制定适宜的治疗方案^[21]。(3)足够的疗程:耐多药脊柱结核治疗必须足够、足量。强化期需4个月,疗程至少18~24个月,在手术治疗后,亦应不少于18个月^[22]。(4)教育、督导,并鼓励患者坚持治疗:必须教育患者坚持用药,有条件的患者在开始的强化期可以考虑住院进行输液治疗。便于观察药物的使用效果,及时处理药物产生的不良反应。(5)学会辩证地看待传统药敏试验、耐药基因检测结果。部分结果与实际临床治疗效果不相符,治疗期间应实行动态性监控和调整药物。如果疗效欠佳或者某些药物实验室检测虽提示耐药,但在实验室诊断之前的化疗效果比较好,应及时查找原因,调整、修改治疗方案^[23]。

3. 手术治疗:耐药脊柱结核的手术治疗困难,术后易出现复发、窦道形成、内固定失效等^[24]。但是,耐多药脊柱结核的手术治疗在有效的化疗为前提,手术方法仍为治愈脊柱结核的必要手段。

4. 手术时机:“宁右勿左”。共识专家组一致建议,规范化抗结核药物治疗在手术时机上的重要性,建议术前应做到尽量安排足够的时间进行有效的抗结核药物治疗,避免因药物治疗控制的程度不够而

造成耐药脊柱结核患者手术后的复治,建议进行有效抗结核药物治疗1个月或以上,待患者病情控制或者缓解后再考虑手术治疗为宜。

5. 手术适应证:“宁左勿右”。建议早期清除病灶,对脓肿较大、局部疼痛症状和结核中毒症状较重、红细胞沉降率居高不下者,建议术前在超声或CT引导下穿刺引流术。这对于重症患者降低结核毒性对机体的影响有一定作用,同时也方便留取标本行细菌学培养、药敏试验和耐药基因检测,以便有针对性地进行化疗,也有利于提高患者对手术的耐受性^[25]。对于并发有椎旁巨大脓肿、经久不愈的窦道、脊髓或神经根受压、脊柱不稳、调整进行个体化化疗的效果仍不明显以致病情恶化者,应辅以手术治疗,以缩短疗程,提高疗效^[26]。

6. 手术方法:手术的目的是消除病变组织。脊柱结核病灶多位于脊柱的前柱,从清理病灶的角度出发,应以前路手术为首选,故前路病灶清除、植骨术式是目前较常选用的术式,但需患者的心肺功能较好。同时,需要术前根据横断面CT扫描图像了解患者椎体的主要破坏位置、侧方脓肿的情况,以及病灶与附近神经、血管和肾脏、肝脏等器官的位置关系。后路病灶清除适用于椎体破坏严重致后凸畸形者、硬膜或神经根受累严重者、椎体前方未发生巨大脓肿者,以及颈胸段和腰骶段脊柱结核患者^[27-28]。

内固定的使用:内固定可以有效矫正畸形,预防远期畸形进一步发展,重建脊柱稳定性。在充分的病灶清除基础上,内固定的选择是有益的;内固定和植骨材料不应是复发的原因;前路内固定一般选择病灶节段小,病变范围小的结核病,而后路椎弓根内固定在使用的范围上可更加广泛^[29]。

耐药脊柱结核患者的再次手术治疗较初次手术治疗更加复杂,选择术式要以初次手术治疗采用术式的不同而异。对需病灶清除减压、脊柱不稳、后路内固定失效者,选择前路病灶清除、重建稳定性;对于初次手术植骨融合良好或内固定坚强者,仅行病灶清除;前路或后路内固定失效者应先取出内固定,再行相应后路或前路病灶清除、植骨内固定。针对跳跃性脊柱结核的治疗,如各处病灶均存在畸形、不稳或减压后失稳,则均需采取手术内固定治疗:如一处病灶需行稳定性重建,除非余处病灶不需制动,其余病灶皆应采用手术内固定治疗,手术方式的选择要根据相应病灶情况进行个体化的考虑^[30]。

7. 耐药脊柱结核并发截瘫的治疗:对于耐多药脊柱结核活动型截瘫,病变较轻者可以考虑前期进行

药物治疗观察截瘫进展,如果截瘫维持不变可以暂待结核活动控制后再行手术;如果截瘫进行性加重,可以考虑早期手术。对于截瘫病变 Frankel 分级 C 级以下的患者,早期手术治疗有利于神经功能恢复^[31]。

五、术后处理、随访及耐药脊柱结核手术的疗效评估

定期观察耐药脊柱结核手术疗效,对于判断脊柱结核预后和抗结核化疗结束时间,具有重要临床意义。建议患者术后每个月甚至隔周复查 1 次,要求第 1、3、6、12、18 个月时均必须门诊进行脊柱 CT 或 MR 复查,以了解患者病变转归情况。并每月进行血常规、肝肾功能、红细胞沉降率等复查,以了解患者的一般状况及避免抗结核药物治疗带来的不良反应。

术后疗效评价指标包括:(1)患者结核中毒症状和病椎疼痛的改善情况;(2)红细胞沉降率和 C 反应蛋白等实验室检验指标的动态变化,以及患者营养状况改善情况;(3)神经受损症状是否得到改善;(4)术后残腔积液或切口窦道等并发症是否好转^[32]。术后 12 个月及 18 个月要继续对脊柱结核的疗效进行评估,具体指标包括:(1)影像学检查脊柱畸形矫正与病椎植骨融合情况,脓肿消失或钙化,死骨吸收或替代,移植骨或钛笼植骨与植骨床骨性融合状况,脊柱矫形后有无明显丢失,内固定有无松动;(2)临床观察脊髓运动功能和括约肌功能的恢复情况;(3)综合评估脊柱结核病灶的治愈情况^[32]。

六、术后转归

单耐药及耐多药脊柱结核的手术成功率高,首都医科大学附属北京胸科医院骨科 2017 年耐多药脊柱结核患者经过有效抗结核药物治疗后,一期手术治疗的满意率达 78.9%(30/38)。而广泛耐药脊柱结核,因用药控制较差,常常需要多次手术,且存在治愈后再复发、他处耐药结核病新发的可能,提示规范抗结核药物治疗在耐药脊柱结核中的重要作用。

七、耐药脊柱结核的研究方向

(1)开展大规模耐药脊柱结核的流行病学研究,建立国家性或地区性的登记系统和数据库;(2)耐药脊柱结核的早期诊断;(3)选择更加有效的抗结核药物加入脊柱结核规范化化疗方案;(4)加强耐药脊柱结核手术方式的进一步改善及规范化研究;(5)耐药脊柱结核防治措施的进一步推广。

总之,对耐药脊柱结核疫情应引起足够重视。

在科学的角度上达成共识是一项艰巨的任务,尤其是药物治疗及手术治疗两个方面。本共识是对耐药脊柱结核临床诊治的初步探讨,亟待将来逐步完善。希望国内外的专家通过临床工作及相互商榷和切磋,使得耐药脊柱结核诊疗共识持续更新和进一步完善。

编写组成员:秦世炳、范俊、董伟杰、兰汀隆(首都医科大学附属北京胸科医院);朱德智、王文胜、张少华(呼和浩特,内蒙古自治区第四医院);刘丰胜、贾晨光(石家庄,河北省胸科医院);张文龙、鲍玉成(天津市海河医院);王锁柱(太原市第四人民医院);夏平(武汉市第一医院);李敬朝、王传庆(济南,山东省胸科医院);柳盛春(沈阳市胸科医院);石仕元(杭州市红十字会医院);马远征(北京,解放军总医院第八医学中心);宋言峥(上海市公共卫生临床中心);薛爱华、范永德、李敬文(北京,《中国防痨杂志》编辑部);于景来、彭喜林(长春,吉林省结核病医院);张宏其(长沙,中南大学湘雅医院);张强(广州市胸科医院);陈其亮(陕西省结核病防治院);朱昌生(西安市胸科医院);蒲育(成都市公共卫生临床医疗中心);地里下提·阿不力孜(乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区胸科医院)

参 考 文 献

- [1] Cox HS, Niemann S, Ismailov G, et al. Risk of acquired drug resistance during short-course directly observed treatment of tuberculosis in an area with high levels of drug resistance. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(11): 1421-1427.
- [2] World Health Organization. *Global tuberculosis report 2015*. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*, 2012, 367(10): 931-936.
- [4] World Health Organization. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [5] 许宾,孙加源,黄燕.综合医院肺外结核 101 例临床分析. *中国防痨杂志*, 2004, 26(3): 151-154.
- [6] Yoon HJ, Song YG, Park WI, et al. Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J*, 2004, 45(3): 453-461.
- [7] 李强,董伟杰,范俊,等.38 例骨关节结核患者病灶标本分枝杆菌培养及药物敏感性试验结果分析. *中国防痨杂志*, 2017, 39(3): 277-281.
- [8] 张娟,蒋俊,张红,等.MGIT960 与罗氏培养法在结核分枝杆菌培养及药敏试验中的比对分析. *中国防痨杂志*, 2011, 33(6): 361-365.
- [9] 许宏涛,陈东科,赖惠英.结核分枝杆菌四种常用方法检测比较. *中国热带医学*, 2015, 15(5): 612-614.
- [10] 范顺武,胡子昂.重视脊柱结核化学药物治疗的重要性. *中国骨伤*, 2017, 30(9): 783-786.
- [11] Tan Y, Li Q, Wang Q, et al. Evaluation of the MTBDRplus 2.0 assay for the detection of multidrug resistance among persons with presumptive pulmonary TB in China. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3364.
- [12] Rufai SB, Kumar P, Singh A, et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with line probe assay for detection of rifampin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(6): 1846-1852.

- [13] Wang G, Dong W, Lan T, et al. Diagnostic accuracy evaluation of the conventional and molecular tests for spinal tuberculosis in a cohort, head-to-head study. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1):109.
- [14] Li Y, Jia W, Lei G, et al. Diagnostic efficiency of Xpert MTB/RIF assay for osteoarticular tuberculosis in patients with inflammatory arthritis in China. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198600.
- [15] 穆晶, 赵丹, 董宇杰, 等. 结核病病理学诊断的研究进展与临床应用. *结核病与肺部健康杂志*, 2017, 6(4):386-390.
- [16] Valafar F. Pathogenesis of multi drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis as a determinant of future treatment success. *Int J Mycobacteriol*, 2016, 5 Suppl 1:S64-65.
- [17] Rahman MA, Sarkar A. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): A daunting challenge to the current End TB Strategy and policy recommendations. *Indian J Tuberc*, 2017, 64(3):153-160.
- [18] 秦世炳. 重视结核病诊治和脊柱结核手术时机的选择. *中国骨伤*, 2013, 26(7):533-535.
- [19] Pang Y, Lu J, Huo F, et al. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review. *J Infect*, 2017, 75(5):433-440.
- [20] World Health Organization. *Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis*, 2016 update. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [21] 宋向伟, 梁强, 马文鑫, 等. 影响脊柱结核术后超短程化疗方案的因素分析. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26(2):144-149.
- [22] 姚晓伟, 董昭良, 李卓, 等. 60 例耐药脊柱结核患者个体化治疗及疗效的临床研究. *中国防痨杂志*, 2016, 38(11):978-984.
- [23] 习昕. 肺外结核 514 例临床分析. 广州: 中山大学, 2006.
- [24] 牟朋林, 陈克冰, 杨建惠. 脊柱结核术后复发的危险因素 Logistic 回归分析. *现代医院*, 2018, 18(5):719-721, 724.
- [25] 秦世炳. 重视肺外结核病并规范骨关节结核的临床诊治. *中国防痨杂志*, 2014, 36(8):655-658.
- [26] 马远征. 进一步提高脊柱结核的治疗效果. *中国脊柱脊髓杂志*, 2010, 20(10):795-796.
- [27] 马远征, 李大伟, 胡明马, 等. 耐药脊柱结核个体化诊疗模式应用研究//中华医学会骨科分会. 中华医学会第十四届骨科学术会议暨第七届 COA 国际学术大会资料汇编. 北京: 中华医学会骨科分会, 2012.
- [28] 许建中. 规范脊柱结核治疗, 为我国结核病防治做出更大贡献. *中华骨科杂志*, 2014, 34(2):97-101.
- [29] 张宏其. 如何全面认识和规范应用单纯经后路病灶清除椎体间植骨术治疗脊柱结核. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26(2):97-100.
- [30] 蒋之, 屈满英, 万轲. 耐药脊柱结核的临床分析及疗效研究. *中国现代医学杂志*, 2016, 11(6):132-136.
- [31] 李大伟, 马远征, 李力韬, 等. 脊柱结核伴截瘫外科治疗的疗效分析. *中华骨科杂志*, 2014, 34(2):156-161.
- [32] 张宏其, 陈筱, 郭虎兵, 等. 单纯后路病灶清除椎体间植骨融合内固定治疗脊柱结核的适应证及疗效评价. *中国矫形外科杂志*, 2012, 20(3):196-199.

(收稿日期:2019-03-09)

(本文编辑:薛爱华)