

抗生素治疗有 Modic I 型改变的慢性腰痛的研究进展

Advancement of antibiotics for chronic low back pain complicated with Modic type I change

李 定, 李义凯

(南方医科大学中医药学院 510515 广州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.08.17

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-08-0757-03

慢性腰痛是临床常见症状,对腰痛患者的准确诊断于临床来说是一种挑战^[1],许多原因可以导致腰痛的发生,其发病机理并不明确,临床上只有约 20% 的腰痛患者可有明确的病理或解剖学上的改变,还有 80% 通常被归为“非特异性腰痛”,这种命名缺乏准确的诊断和治疗,对患者和临床来说都是不确切的^[1]。腰痛的发生多和脊柱退变性疾病相关,但是 2001 年 Stirling 等^[2]通过研究发现,突出的椎间盘经常会被痤疮丙酸杆菌感染。这一发现随后被诸多研究人员所证实^[3-4]。基于这些研究,有学者^[5]开始应用抗生素治疗有 Modic I 型改变慢性腰痛患者,最近两篇发表在《欧洲脊柱杂志》上的文章引起了大范围的讨论^[6,7],现就相关研究综述如下。

1 细菌感染与 Modic I 型改变的关系

腰椎 Modic 改变是指腰椎终板及终板下骨质在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)上的信号改变,1987 年,被 de Ross 等率先报道^[8],Modic 等于 1988 年对此进行了系统的描述^[9,10],并将其分为三型: I 型, T1 低信号, T2 高信号,其病理学表现为组织学上的水肿表现,与终板裂隙和软骨下骨髓血管化增加有关,合并有显微骨折现象; II 型, T1 高信号, T2 正常或轻度升高,其病理学表现为骨髓脂肪变性(红骨髓为黄骨髓所替代)或骨髓缺血坏死; III 型, T1、T2 均为低信号,病理学表现为骨髓脂肪沉积均已被硬化骨所替代,多见于老年脊柱椎体^[11]。Modic 改变的病因学尚不十分清楚,但其和细菌感染之间的关系开始引起了学者们的兴趣。Albert 等^[12]认为 Modic I 型改变可能是感染了低毒力的厌氧菌,他们认为在突出的椎间盘附近形成缺口,且在很短的时间内新的毛细血管在突出的髓核周围便会形成,在这样一种特殊的环境中,使得厌氧菌通过这一缺口进入椎间盘成为可能,引起椎间盘低毒力的慢性感染,这一感染引起周围组织的炎症和水肿并产生一

种影响骨质的细胞因子,因此引起 Modic I 型改变。Albert 等^[6]通过对 61 例患者的研究,在 26 例有厌氧菌感染的椎间盘患者中,80% 在其已突出节段邻近发现了新的 Modic 改变。但是也有研究表明二者并无联系, Wedderkopp 等^[13]对 24 例 I 型 Modic 改变患者腰椎活检组织进行细菌培养两周,并未获得细菌感染的证据。厌氧菌感染与 Modic 改变之间的关系尚需进一步大样本的研究来证实。研究发现有 Modic 改变的终板邻近的椎间盘通常伴有椎间盘突出,对于突出的椎间盘内是否有厌氧菌感染,相关学者也进行了大量的实验研究,研究发现痤疮丙酸杆菌与突出的椎间盘密切相关。Stirling 等^[2]通过对 36 例有坐骨神经痛患者的腰椎间盘活体组织进行细菌培养,发现其中 19 例细菌培养的结果呈阳性,其中痤疮丙酸杆菌阳性的有 16 例占 84%。Corsia 等^[14]通过对 30 例腰椎间盘突出患者突出的椎间盘进行培养,发现 71% 的样本有微生物存在,其中葡萄球菌(staphylococcus)占 36%,痤疮丙酸杆菌占 18%。在 30 例颈椎间盘突出的样本中发现 59% 的样本存在微生物,其中痤疮丙酸杆菌占 37%。Agarwal 等^[15]通过类似的方法对 52 例传统微创腰椎间盘摘除术的患者进行椎间盘活体组织进行培养,发现 10 例(19%) 的患者的样本有微生物的存在,这 10 例中有 7 例(70%) 是痤疮丙酸杆菌。Fritzell 等^[16]通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)对 10 例没有临床症状的腰椎间盘突出患者的活体组织进行分析,发现,2 例(20%) 患者的样本存在蜡样芽孢杆菌(Bacillus cereus)和布/弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter braakii/freundii)。在像椎间盘这种厌氧组织中他们研究的样本中竟然有 20% 的存在细菌,这一结果使他们感到意外。Albert 等^[6]通过对 61 例腰椎间盘突出患者突出的髓核组织进行培养,发现 46% 患者突出的髓核组织上存在微生物,其中最多见的是厌氧菌痤疮丙酸杆菌。椎间盘组织无血管,是厌氧菌生存的最佳环境,但是其感染机制尚不明确,活体组织培养的标准并不统一,其机理多为推测,相关研究的样本量较小,椎间盘突出是否伴有厌氧菌的感染还有待进一步大样本的试验研究,椎间盘突出与 Modic 改变之间的关系也值得更加深入的研究。

第一作者简介:男(1989-),医学硕士,研究方向:中西医结合临床
电话:(020)61648254 E-mail:308127466@qq.com

通讯作者:李义凯 E-mail:1169546158@qq.com

2 Modic I 型改变与慢性腰痛的关系

研究显示,腰痛与 Modic 改变尤其是 Modic I 型改变密切相关。Kjaer 等^[15]通过对 412 例年龄在 40 岁,在 MRI 上有异常表现的样本研究,发现这些异常表现与腰痛有密切的联系,尤其是 Modic I 型改变;他们发现伴有 Modic 改变的受试对象疼痛的比例为 88%,只有 12%的不伴有疼痛。在 Albert 等^[16]的一项研究中,他们通过对 166 例坐骨神经痛的患者(其中 92%的是由于椎间盘突出引起)进行急性期以及随访的 14 个月的 MRI 检查,在随访中 60%的伴有 Modic 改变的患者同时存在腰痛,然而在没有 Modic 改变患者中疼痛的只有 20%,他们同时发现 Modic I 型改变发生腰痛的比例要高过 II 型改变。Kjaer 等^[15]以及 Toyone 等^[17]也观察到同样的结果。因此相比 Modic II 型改变, I 型改变与腰痛的关系更为密切。

3 抗生素治疗腰痛的研究

Modic 等^[18]在 1984 年对 5 例在椎间盘和终板上疑似存在感染的患者进行了 4 周的抗生素治疗,然后再次进行 MRI 扫描,在椎间盘的中央区域可以观察到信号的改变,这一改变意味着症状的痊愈或减轻。Albert 等在 2008 年^[9]对 32 例有 Modic 改变的腰痛患者进行了前瞻性非对照性试验,32 例患者均予阿莫西林/克拉维酸(500mg/125mg)3 次/天,共治疗 90d,除了 3 例患者因严重的腹泻终止治疗外,其余 29 例患者完成了平均 10.8 个月的随访。其中 15 例(52%)患者的症状有很大改善或痊愈,7 例(24%)患者有适度的改善,7 例(24%)患者症状无改善,但也无加重。这一结果为细菌感染在腰痛中可能起到一定作用这一假设提供了试验性的支持。但是这一临床试验的样本量太小,且为非对照性试验,因而并不被广大学者认同。2013 年,Albert 等^[9]又对 162 例慢性腰痛患者进行了随机对照的双盲试验,这些患者都在试验开始前确认有椎间盘突出和 Modic I 型改变。患者随机分为安慰剂组和抗生素组,分别治疗 100d。结果在治疗结束时和随访的 1 年后进行评估。147 例患者(90.7%)完成了最后的治疗,144(88.9%)例患者完成了 1 年的随访。结果和安慰剂组相比抗生素组在所有的评估结果(主要评估标准包括:基本特征性表现、腰痛;次要评估标准包括:腿疼、最后 4 周里疼痛时间、病假时间、MRI 等)中都取得了明显的改善,在治疗后 4~6 周时开始明显改善,且在随访的 1 年里疗效持续。虽然他们得出了积极的结论,但是相关研究并不多,这一观点还有待进一步研究。

由于慢性腰痛的发生机制比较复杂,以及社会、精神和经济等因素的影响,对于慢性腰痛的治疗也多种多样,传统的治疗方式通常是对症治疗,如药物治疗,通常为非甾体抗炎药(NSAIDs)、肌肉松弛剂、止痛药和皮质类固醇等,但是药物治疗慢性腰痛的疗效并不确切。物理治疗也是常见的慢性腰痛的治疗方式,虽能缓解局部症状,但是长期疗效并不满意。传统手术治疗虽能获得一定的疗

效,但是费用高,患者痛苦大,微创手术虽短期疗效好但是长期效果有待临床观察。尽管关于抗生素治疗腰痛引起了很大的争论,Birkenmaier 等^[19]对该研究提出了质疑,从实验设计到实验结果都提出了不同的问题,他认为我们在大量的临床和实验证明之前尚不能开始用抗生素来治疗慢性腰痛。Aebi^[20]认为椎间盘突出与 Modic I 型改变与低毒性的厌氧菌感染之间的关系尚不明确,需要更进一步的研究才能下结论。但是这一研究的结果如果成立对腰痛患者来说将是一个福音,它可能改变对慢性腰痛的诊疗常规,为腰痛的治疗提供新的思路,在学界引起了热烈讨论^[21-25]。Albert^[6,7,12]证实存在有 Modic 改变的慢性腰痛患者中存在细菌感染的椎间盘,而且通过抗生素治疗取得了满意的疗效,且整个疗程的花费仅 180 美元。但是抗生素治疗并不适用于所有类型的腰痛,其病例的选择有严格的要求:(1)慢性腰痛 6 个月以上;(2)在椎间盘突出以后在邻近的椎体出现 Modic I 型改变的患者。抗生素使用的副作用也需要慎重考虑,在 Albert 的研究中有 4 例患者因严重的胃肠道反应而退出临床试验,且长达 100d 的抗生素使用是否会产生耐药性,相关研究并未说明。

4 小结

无论如何,Albert 等的相关研究已经为腰痛的治疗提供了新的方向和思路,相关研究人员也对腰痛的治疗提出了新的展望^[26,27]。相信进一步的研究会陆续跟进,对于使用何种抗生素、抗生素的使用剂量和抗生素治疗的时间等都需要进一步的研究。相关的理论假说也需进一步的实验来证实,为抗生素治疗慢性腰痛提供更为可靠的指导,最佳的药物剂量和剂型这些都需要进一步研究。腰痛的病因较多,其病理生理过程十分复杂,关于厌氧菌感染的确切机制以及它在有 Modic 改变的腰痛中的作用机制尚需更加深入的研究。

5 参考文献

1. Waddell G. 1987 Volvo award in clinical sciences. A new clinical model for the treatment of low-back pain [J]. *Spine*, 1987, 12(7): 632-644.
2. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, et al. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes* [J]. *Lancet*, 2001, 357(9273): 2024-2025.
3. Agarwal V, Golish SR, Alamin TF. Bacteriologic culture of excised intervertebral disc from immunocompetent patients undergoing single level primary lumbar microdiscectomy [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2011, 24(6): 397-400.
4. Fritzell P, Bergstrom T, Welinder-Olsson C. Detection of bacterial DNA in painful degenerated spinal discs in patients without signs of clinical infection [J]. *Eur Spine J*, 2004, 13 (8): 702-706.
5. Albert HB, Manniche C, Sorensen JS, et al. Antibiotic treatment in patients with low-back pain associated with

- Modic changes Type 1(bone oedema): a pilot study[J]. *Br J Sports Med*, 2008, 42(12): 969-973.
6. Albert HB, Manniche C, Sorensen JS, et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae [J]? *Eur Spine J*, 2013, 22(4): 690-696.
7. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, et al. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema(Modice type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(4): 697-707.
8. de Roos A, Kressel H, Spritzer C, et al. MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149 (3): 531-534.
9. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, et al. Imaging of degenerative disk disease[J]. *Radiology*, 1988, 168(1): 177-186.
10. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging[J]. *Radiology*, 1988, 166(1 Pt 1): 193-199.
11. 齐强. 什么是腰椎 Modic 改变[J]? *中国脊柱脊髓杂志*, 2008, 18(2): 89.
12. Albert HB1, Kjaer P, Jensen TS, et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain[J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(2): 361-368.
13. Wedderkopp N, Thomsen K, Manniche C, et al. No evidence for presence of bacteria in modic type I changes [J]. *Acta Radiol*, 2009, 50(1): 65-70.
14. Corsia MF, Wack M, Denys G. Low virulence bacterial infections of intervertebral discs and the resultant spinal disease processes [C]. Abstract from Scoliosis Research Society (SRS) annual meeting, 2003.
15. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, et al. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women [J]. *Spine*, 2005, 30(10): 1173-1180.
16. Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation[J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(7): 977-982.
17. Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, et al. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease. An MRI study of 74 patients with low back pain[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1994, 76(5): 757-764.
18. Modic MT, Pavlicek W, Weinstein MA, et al. Magnetic resonance imaging of intervertebral disk disease. Clinical and pulse sequence considerations[J]. *Radiology*, 1984, 152(1): 103-111.
19. Birkenmaier C. Should we start treating chronic low back pain with antibiotics rather than with pain medications [J]? *Korean J Pain*, 2013, 26(4): 327-335.
20. Aebi M. Is low back pain after disc herniation with Modic Type 1 changes a low-grade infection[J]? *Eur Spine J*, 2013, 22(4): 689.
21. Albert HB. Answer to the Letter to the Editor of Benjamin John Floyd Dean entitled "Do these results apply to the 'intervention naive' patient?" concerning "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy" by Albert HB et al, *Eur Spine J* (2013) 22:697-707[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(8): 1703.
22. Albert HB. Answer to the Letter to the Editor of Benjamin John Floyd Dean et al. entitled "No conflict of interest?" concerning "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy" by Albert HB et al, *Eur Spine J* (2013) 22:697-707 [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(8): 1701.
23. Albert HB. Answer to the Letter to the Editor of K. Shubhakaran et al. entitled "Backache and infection" concerning "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy" by Albert H.B. et al[J], *Eur Spine J* (2013) 22:697-707. *Eur Spine J*, 2013, 22(10): 2349.
24. Albert HB, Manniche C. Answer to the Letter to the Editor of Svend Lings entitled "Antibiotics for low back pain?" concerning "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy" by Albert HB et al, *Eur Spine J* (2013) 22:697-707 [J]. *Eur Spine J*, 2013.
25. Lambert P, Albert HB. Answer to the Letter to the Editor of Zafar Ahmad et al. concerning "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized controlled trial of efficacy" by Albert HB et al, *Eur Spine J* (2013) 22:697-707[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(10): 2346-7.
26. Wise J. Study proposes antibiotics as possible new treatment for some types of chronic low back pain[J]. *BMJ*, 2013, 346: 2988.
27. McCartney M. Antibiotics for back pain: hope or hype[J]? *BMJ*, 2013, 346: 3122.

(收稿日期:2014-04-15 修回日期:2014-06-05)
(本文编辑 彭向峰)