

脊柱结核患者血浆中3种抗结核药物浓度测定方法的建立及临床应用^A

牟妍红^{1*}, 吴雪花^{2#}, 李永芳¹, 车晓明³(1. 青海大学药学院, 西宁 810016; 2. 青海省人民医院药学部, 西宁 810007; 3. 青海省人民医院骨科, 西宁 810007)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)01-0072-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.13



摘要 **目的** 建立同时测定脊柱结核患者血浆中3种抗结核药物浓度的方法,并将该法应用于临床。**方法** 以苯海拉明为内标,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术建立同时测定脊柱结核患者血浆中异烟肼、利福平和吡嗪酰胺浓度的方法。以Chema-link CM-C₁₈T为色谱柱,0.1%甲酸-甲醇溶液为流动相进行梯度洗脱,流速为0.4 mL/min,进样体积为2 μL;采用电喷雾离子源在正离子模式下进行多反应监测,用于定量分析的离子对分别为 m/z 138.0→121.0(异烟肼)、 m/z 823.3→791.3(利福平)、 m/z 124.1→79.0(吡嗪酰胺)、 m/z 256.0→167.0(苯海拉明)。选择2023年1月—2025年6月在青海省人民医院住院的53例脊柱结核患者,采用上述方法测定患者血浆中异烟肼、利福平和吡嗪酰胺浓度。**结果** 异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的线性范围分别为0.5~16、2~64、2.5~80 μg/mL(r 不低於0.998 7),准确度为90.20%~108.64%($n=5$),日内精密度的RSD均小于6.63%($n=5$),日间精密度的RSD均小于8.42%($n=3$),基质效应为88.60%~115.41%($n=5$),稳定性试验的相对偏差均在±15%范围内,残留效应对测定无干扰。临床应用结果显示,脊柱结核患者体内异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的平均血药浓度分别为(3.62±2.80)、(8.55±4.57)、(20.12±6.56)μg/mL,血药浓度低于有效峰浓度的发生率分别为49.06%、58.49%、60.38%。**结论** 本研究所建立的方法快速准确、稳定性好,可用于临床监测脊柱结核患者血浆中异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的浓度。

关键词 脊柱结核;抗结核药物;治疗药物监测;LC-MS/MS法;异烟肼;利福平;吡嗪酰胺

Establishment and clinical application of a method for the determination of three anti-tuberculosis drugs concentrations in plasma of patients with spinal tuberculosis

MOU Yanhong¹, WU Xuehua², LI Yongfang¹, CHE Xiaoming³(1. School of Pharmacy, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China; 3. Dept. of Orthopedics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish a method for simultaneously determining three anti-tuberculosis drugs in the plasma of patients with spinal tuberculosis and apply it in clinical practice. **METHODS** LC-MS/MS method was established for the quantitative determination of the concentrations of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in the plasma of patients with spinal tuberculosis, using diphenhydramine as the internal standard. The determination was carried out using Chemalink CM-C₁₈T column, with mobile phase consisting of 0.1% formic acid-methanol solution (gradient elution), at the flow rate of 0.4 mL/min and an injection volume of 2 μL. Multiple reaction monitoring was conducted using an electrospray ionization source in positive ion mode. The ion pairs used for quantitative analysis were m/z 138.0→121.0 (for isoniazid), m/z 823.3→791.3 (for rifampicin), m/z 124.1→79.0 (for pyrazinamide), and m/z 256.0→167.0 (for diphenhydramine). Fifty-three patients diagnosed with spinal tuberculosis in Qinghai Provincial People's Hospital from January 2023 to June 2025 were selected, and the plasma concentrations of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in these patients were measured using the above method. **RESULTS** The linear ranges for isoniazid,

△基金项目 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”培养拔尖人才项目(No.青人才字[2020]18号);青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”培养领军人才项目(No.青人才字[2025]5号);青海省卫生健康委重点课题(No.2022-wjzd-01)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 1850079584@qq.com

通信作者 副主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。E-mail: wxh_8284@163.com

rifampicin and pyrazinamide were 0.5-16, 2-64, and 2.5-80 μg/mL, respectively ($r \geq 0.998$ 7). The accuracy ranged from 90.20% to 108.64% ($n=5$). RSDs for intra-day precision were all less than 6.63% ($n=5$), while those for inter-day precision were all less than 8.42% ($n=3$). The matrix effects ranged from 88.60% to 115.41% ($n=5$). The relative deviations in the stability tests were all within the ±15% range, and the

carry-over effect did not interfere with the determination. The results of clinical application showed that the mean plasma drug concentrations of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients with spinal tuberculosis were (3.62 ± 2.80) , (8.55 ± 4.57) , and (20.12 ± 6.56) $\mu\text{g/mL}$, respectively. The incidences of plasma drug concentrations falling below the effective peak concentrations were 49.06%, 58.49% and 60.38%, respectively. **CONCLUSIONS** The method established in this study is rapid, accurate, and demonstrates good stability, making it suitable for clinical monitoring of the plasma concentrations of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients with spinal tuberculosis.

KEYWORDS spinal tuberculosis; anti-tuberculosis drugs; therapeutic drug monitoring; LC-MS/MS method; isoniazid; rifampicin; pyrazinamide

结核病是一种由结核分枝杆菌感染导致的慢性感染性疾病。世界卫生组织2024年度全球结核病防控报告指出,全球因结核病导致的死亡病例约125万例,该疾病仍然是全球重大公共卫生挑战之一^[1]。目前,我国结核病的发病率在全球排名前3位,是结核病高负担国家之一^[1]。

脊柱结核是常见的肺外结核,临床特征以疼痛为主;其病程发展缓慢,若不能及时诊断和治疗,易导致患者出现不可逆的神经损伤甚至瘫痪^[2-3]。目前,脊柱结核的治疗以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等一线药物为主^[4],由于脊柱结核患者的感染通常较为严重,因此临床上需联合多种抗结核药物(如异烟肼+利福平+吡嗪酰胺联合方案)进行治疗,以提高患者治愈率^[4]。研究发现,脊柱结核患者经抗结核药物治疗后,体内血药浓度存在较大差异,从而影响抗结核药物疗效甚至导致治疗失败^[5]。因此,对脊柱结核患者开展个体化药物治疗监测具有重要意义。基于此,本研究拟采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术建立一种可同时测定脊柱结核患者血浆中异烟肼、利福平与吡嗪酰胺浓度的方法,并将其应用于临床,以期为脊柱结核患者的合理用药提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

AB Sciex TRIPLETM 4500 MD型质谱仪购自美国AB SCIEX公司;Jasper™型高效液相色谱仪、AUW220D型电子天平购自日本Shimadzu公司;GENIUS 6K-C型低速自动平衡离心机购自湖南鑫奥科学仪器有限公司;H2-16KR型高速冷冻离心机购自可成科技股份有限公司。

1.2 主要药品与试剂

异烟肼、利福平、吡嗪酰胺标准品(批号分别为RO1019TA13、R14A11Z121405、Y18D9C77841,纯度均为98%)均购自上海源叶生物科技有限公司;苯海拉明(内标)标准品(批号240309,纯度99.9%)购自中国食品

药品检定研究院;甲醇为质谱纯,甲酸为分析纯,水为屈臣氏蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制

2.1.1 标准品和内标储备液的配制

称取异烟肼、利福平、吡嗪酰胺标准品适量,以甲醇为溶剂,分别配制成质量浓度均为10 mg/mL的标准品储备液,然后置于棕色玻璃瓶中,于-80℃低温冰箱中避光保存。另取苯海拉明标准品适量,同法处理,配制成质量浓度为10 mg/mL的内标储备液。

2.1.2 标准曲线工作溶液和质控工作溶液的配制

精密移取“2.1.1”项下异烟肼、利福平和吡嗪酰胺标准品储备液适量,置于同一容量瓶中混匀,用甲醇稀释配制成上述成分质量浓度分别为160、640、800 $\mu\text{g/mL}$ 的混合标准品溶液。随后将混合标准品溶液进行梯度稀释,制得异烟肼质量浓度分别为5、10、20、40、80、160 $\mu\text{g/mL}$,利福平质量浓度分别为20、40、80、160、320、640 $\mu\text{g/mL}$,吡嗪酰胺质量浓度分别为25、50、100、200、400、800 $\mu\text{g/mL}$ 的系列混合标准曲线工作溶液。

精密移取“2.1.1”项下异烟肼、利福平和吡嗪酰胺标准品储备液适量,用甲醇稀释配制成异烟肼质量浓度分别为10、80、120 $\mu\text{g/mL}$,利福平质量浓度分别为40、320、480 $\mu\text{g/mL}$,吡嗪酰胺质量浓度分别为50、400、600 $\mu\text{g/mL}$ 的质控工作溶液。

2.1.3 内标工作溶液的制备

精密量取内标储备液适量,用甲醇稀释配制成苯海拉明质量浓度为5 $\mu\text{g/mL}$ 的内标工作溶液。

2.1.4 标准曲线样品与质控样品的制备

精密量取90 μL 血浆(由健康志愿者提供),分别加入10 μL 系列混合标准曲线工作溶液或质控工作溶液,分别配制成标准曲线样品(异烟肼质量浓度为0.5~16 $\mu\text{g/mL}$ 、利福平质量浓度为2~64 $\mu\text{g/mL}$ 、吡嗪酰胺质量浓度为2.5~80 $\mu\text{g/mL}$)或质控样品(异烟肼低、中、高质量浓度分别为1、8、12 $\mu\text{g/mL}$,利福平低、中、高质量浓度

分别为4、32、48 $\mu\text{g/mL}$,吡嗪酰胺低、中、高质量浓度为5、40、60 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2 血浆样品处理

精密移取血浆样品50 μL 至1.5 mL离心管中,加入内标工作液50 μL ,涡旋混合10 min;再加入甲醇150 μL 进行蛋白沉淀,涡旋振荡10 min后,于4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下以14 000 r/min离心15 min;取适量上清液进行分析。

2.3 色谱与质谱条件

(1)色谱条件:色谱柱为Chemalink CM-C₁₈T(50 mm \times 4.6 mm,3 μm),以0.1%甲酸(A)-甲醇(B)溶液为流动相进行梯度洗脱(0~2 min,30%B \rightarrow 95%B;2.1~4 min,95%B;4.1~5 min,95%B \rightarrow 30%B),流速为0.4 mL/min,进样体积为2 μL 。(2)质谱条件:采用电喷雾离子源在正离子模式下进行多反应监测,气帘气压力为30 psi(1 psi=6.895 kPa),碰撞气压力为7 psi,电喷雾电压为5.5 kV,离子源加热温度为500 $^{\circ}\text{C}$,雾化气压力为30 psi,辅助加热气压力为20 psi,碰撞室出口电压为10 V。3种抗结核药物和内标的质谱参数见表1。

表1 3种抗结核药物和内标的质谱参数及保留时间

药物/内标	母离子 m/z	子离子 m/z	去簇电压/V	入口电压/V	碰撞能/eV	保留时间/min
异烟肼	138.0	121.0	46	5	25	1.43
利福平	823.3	791.3	78	5	22	3.61
吡嗪酰胺	124.1	79.0	25	10	22	1.85
苯海拉明	256.0	167.0	17	7	17	3.03

2.4 方法学考察

参考2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”进行考察^[6]。

2.4.1 专属性考察

取6份来自不同健康志愿者的血浆样品适量,混匀后取50 μL ,除不加内标外,其余按“2.2”项下方法处理,制成空白血浆样品。取“2.1.2”项下某一混合标准曲线工作溶液(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺质量浓度分别为40、160、200 $\mu\text{g/mL}$)10 μL ,加入上述混匀后的空白血浆样品90 μL ,再按“2.2”项下方法制成标准血浆样品。取患者服用3种抗结核药物后的血浆样品适量,按“2.2”项下方法制成患者血浆样品。取上述空白血浆样品、标准血浆样品和患者血浆样品适量,按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图。结果(图1)显示,血浆中内源性物质不干扰测定,各目标化合物的峰形对称且分离良好,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、苯海拉明的保留时间分别为1.43、3.61、1.85、3.03 min,表明该方法专属性良好。

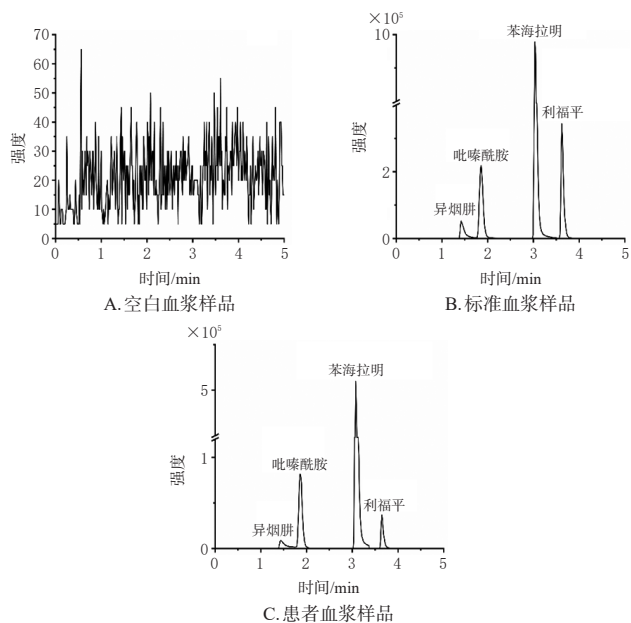


图1 3种抗结核药物和内标的色谱图

2.4.2 线性关系考察

取“2.1.4”项下标准曲线样品适量,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图。以药物质量浓度为横坐标(x , $\mu\text{g/mL}$),药物与内标的峰面积比值为纵坐标(y)进行线性回归,结果见表2。

表2 3种抗结核药物的线性关系考察结果

药物	线性方程	r	线性范围/ $(\mu\text{g/mL})$
异烟肼	$y=0.020\ 2x+0.003\ 04$	0.999 2	0.5~16
利福平	$y=0.022\ 4x+0.001\ 03$	0.999 4	2~64
吡嗪酰胺	$y=0.013\ 4x+0.019\ 20$	0.998 7	2.5~80

2.4.3 定量下限考察

以各药物线性范围的最低点为定量下限,取“2.1.4”项下相应标准曲线样品适量(共5份),按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,考察各药物定量下限的准确度和日内精密度。结果显示,异烟肼、利福平和吡嗪酰胺在定量下限的准确率为97.50%~113.67% ($n=5$),日内精密度的RSD均小于8.50% ($n=5$),符合相关要求。

2.4.4 准确度和精密度考察

取“2.1.4”项下低、中、高质量浓度的质控样品适量,每个质量浓度平行5份,按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察准确度和精密度(同批样品重复测定5次考察日内精密度,连续测定3 d考察日间精密度)。结果显示,异烟肼、利福平和吡嗪酰胺在低、中、高质量浓度的准确率为90.20%~108.64% ($n=5$),日内精密度的RSD均小于6.63% ($n=5$),日间精密度的RSD均小于8.42% ($n=3$)。

2.4.5 基质效应考察

取空白血浆适量,加入3倍量甲醇以沉淀血浆中的蛋白,离心后取上清液,即得空白基质;向空白基质中加入低、中、高质量浓度的质控工作溶液和内标工作溶液,每个质量浓度平行5份,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,记录待测物与内标的峰面积比值(记为A)。另外,以纯水替代血浆样品,按“2.1.4”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控样品,再按上述方法处理后,记录待测物与内标的峰面积比值(记为B)。以A与B的比值表示基质效应。结果显示,异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的基质效应为88.60%~115.41%(n=5)。

2.4.6 稳定性考察

取“2.1.4”项下低、中、高质量浓度的质控样品适量,每个质量浓度平行5份,分别于室温避光放置2 h、4 °C避光放置24 h、-80 °C冷冻24 h、-80 °C反复冻融3次(每次冷冻≥8 h)、-80 °C冷冻7 d,然后按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察样品的稳定性。结果显示,所有样品在不同储存条件下的测定结果与理论值的相对偏差均在±15%范围内,稳定性良好。

2.4.7 残留效应考察

取“2.1.2”项下混合标准品溶液适量,加入血浆后按“2.2”项下方法配制成异烟肼、利福平和吡嗪酰胺质量浓度分别为16、64、80 μg/mL的含药血浆样品,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析。同法进样空白血浆样品,以考察残留效应。结果显示,在相同的保留时间处,空白血浆样品与含药血浆样品色谱峰面积的百分比低于5%,表明残留效应对3种抗结核药物的测定无干扰。

2.5 临床应用

2.5.1 研究对象

选择2023年1月—2025年6月在青海省人民医院住院的脊柱结核患者,共53例,其中男性35例、女性18例,平均年龄为(49.14±3.98)岁。本研究方案已通过青海省人民医院医学伦理委员会批准,批件号为科研伦审(2023)-091。所有患者均签署患者知情同意书。

2.5.2 纳排标准

患者的纳入标准为:(1)诊断为脊柱结核;(2)联合应用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺3种药物,剂量符合《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》,分别为异烟肼0.3 g/d、利福平0.6 g/d、吡嗪酰胺1.5 g/d^[7];(3)治疗时间大于2周;(4)年龄为18~75岁。

患者的排除标准为:(1)对异烟肼、利福平、吡嗪酰胺过敏者;(2)检测前1周内使用过影响3种抗结核药物代谢的药物(如苯妥英钠、卡马西平等),且无法暂停或调整该类药物的患者;(3)妊娠或哺乳期患者。

2.5.3 用药方法

患者临床用药方法具体如下:异烟肼片(国药准字H34023405,规格0.1 g,恒诚制药集团淮南有限公司)0.3 g,口服,每天1次;利福平胶囊(国药准字H33021456,规格0.15 g,浙江苏可安药业有限公司)0.6 g,口服,每天1次;吡嗪酰胺片(国药准字H34022731,规格0.25 g,恒诚制药集团淮南有限公司)0.75 g,口服,每天2次。

2.5.4 患者样本采集

患者经3种抗结核药物治疗2周后,于末次给药2 h后(推测为药物的达峰时间)采集患者静脉血1~2 mL,置于真空抗凝采血管中保存,并于2 h内离心取上层血浆,避光保存于-80 °C冰箱,备测。

2.5.5 血药浓度检测结果分析

将脊柱结核患者血浆样品按“2.2”项下方法处理后,再按“2.3”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积,再根据相应的标准曲线计算血药浓度。另外,根据《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》建议,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的有效峰浓度参考范围分别为3~6、8~24、20~60 μg/mL^[7]。

结果(表3)显示,53例脊柱结核患者体内异烟肼的血药浓度范围为0.54~13.10 μg/mL,平均血药浓度为(3.62±2.80) μg/mL;利福平的血药浓度范围为2.41~18.40 μg/mL,平均血药浓度为(8.55±4.57) μg/mL;吡嗪酰胺的血药浓度范围为7.31~34.10 μg/mL,平均血药浓度为(20.12±6.56) μg/mL。此外,患者体内异烟肼、利福平和吡嗪酰胺血药浓度低于有效峰浓度的发生率分别为49.06%、58.49%、60.38%,异烟肼血药浓度高于有效峰浓度的发生率为15.09%。

表3 3种抗结核药物的血药浓度分布情况

药物	血药浓度($\bar{x}\pm s$)/ (μg/mL)	达到有效峰浓度/ 例(%)	低于有效峰浓度/ 例(%)	高于有效峰浓度/ 例(%)
异烟肼	3.62±2.80	19(35.85)	26(49.06)	8(15.09)
利福平	8.55±4.57	22(41.51)	31(58.49)	0
吡嗪酰胺	20.12±6.56	21(39.62)	32(60.38)	0

3 讨论

异烟肼、利福平和吡嗪酰胺是一线抗结核药物,对结核分枝杆菌具有较强的杀菌作用,也是治疗脊柱结核的重要药物。目前,抗结核药物的血药浓度监测方法较多,如高效液相色谱法、LC-MS/MS法、UPLC-MS/MS等^[8-10],其中LC-MS/MS法具有高灵敏度、高选择性、高

通量等优点,能够实现多种药物的同步定量分析^[11-12]。基于此,本研究拟采用LC-MS/MS技术建立同时测定脊柱结核患者血浆中异烟肼、利福平和吡嗪酰胺浓度的方法。本研究结果显示,所建立的LC-MS/MS法专属性良好,且进样量小、流动相体系易制备;方法学考察结果也显示,该方法的精密度、准确度、稳定性等均满足2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求。

脊柱结核作为一类慢性消耗性疾病,通常起病隐匿、诊断延迟,其病程可持续数月至数年不等,导致患者长期处于高代谢、高消耗状态,从而引发患者营养代谢失衡,进而导致患者使用抗结核药物后出现血药浓度偏低的情况^[13]。本研究结果显示,脊柱结核患者体内异烟肼、利福平和吡嗪酰胺血药浓度低于有效峰浓度的发生率分别为49.06%、58.49%、60.38%,这提示脊柱结核患者使用上述抗结核药物后易发生低于有效峰浓度的情况。因此,笔者建议临床上应针对这类患者实施治疗药物监测,以提高药物治疗效率。

综上所述,本研究建立了可同时检测脊柱结核患者血浆中异烟肼、利福平和吡嗪酰胺浓度的方法,该方法快速准确、稳定性好,可用于监测脊柱结核患者血浆中抗结核药物的血药浓度变化。未来可扩大脊柱结核患者样本量,系统分析影响抗结核药物血药浓度的相关因素,以期为临床制定个体化给药方案提供参考。

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2024[EB/OL]. [2025-06-23]. <https://publichealthupdate.com/global-tuberculosis-report-2024/>.

[2] 宋向伟,马彝,安永博,等. 脊柱结核的化疗现状[J]. 实用药物与临床,2023,26(7):669-672.

[3] KOTIL K, ALAN M S, BILGE T. Medical management of Pott disease in the thoracic and lumbar spine: a prospective clinical study[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6(3): 222-228.

[4] GARG D, GOYAL V. Spinal tuberculosis treatment: an enduring bone of contention[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2020, 23(4): 441-448.

[5] FAGE D, BRILLEMANN R, DEPREZ G, et al. Development, validation and clinical use of a LC-MS/MS method for the simultaneous determination of the nine main antituberculosis drugs in human plasma[J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 215: 114776.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-472.

[7] 陆宇, 朱慧. 抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 867-873.

[8] HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ O, ZARAZÚA S, VEYTIA-BUCHELI J I, et al. Quantification of pyrazinamide, isoniazid, acetyl-isoniazid, and rifampicin by a high-performance liquid chromatography method in human plasma from patients with tuberculosis[J]. J Sep Sci, 2021, 44(2): 521-529.

[9] 梁英杰, 亓琳, 韩水, 等. HPLC-MS/MS法同时测定人血清中4种一线抗结核药物浓度及其临床应用[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2020, 53(3): 49-57.

[10] 张宇, 刘小玉, 徐风, 等. UPLC-MS/MS法测定淋巴结结核患者血浆和组织异烟肼浓度的临床价值研究[J]. 中国药师, 2023, 26(11): 311-318.

[11] 丁巧燕, 张欢, 马丽华, 等. 德拉马尼血药浓度测定方法的建立及应用[J]. 中国药房, 2022, 33(24): 3029-3033.

[12] 吕锦绣, 颜楠, 徐文俊, 等. 7种抗肿瘤药物血药浓度测定方法建立及临床应用[J]. 中国药房, 2025, 36(4): 475-481.

[13] JAIN M, PRADHAN S S, TRIPATHY S K, et al. Association between nutritional scores and multilevel vertebral involvement in tubercular spine: a retrospective cohort study[J]. Eur Spine J, 2024, 33(9): 3409-3419.

(收稿日期:2025-07-23 修回日期:2025-12-09)

(编辑:唐晓莲)