

硫酸钙人工骨结合万古霉素治疗慢性骨髓炎 21 例

张志伟¹ 李利¹ 黄兹谕¹ 甘发荣¹ 叶宝飞¹ 吴多艺¹ 胡万钧¹

[摘要] **目的:**探讨硫酸钙人工骨结合万古霉素对治疗慢性骨髓炎的临床疗效。**方法:**回顾性研究 2016 年 3 月至 2018 年 2 月收治的 21 例慢性骨髓炎患者,病程为 7~68 个月(平均 14.5 个月)。在全身应用抗生素的配合下,局部行病灶彻底清创并充分填塞载有万古霉素的硫酸钙人工骨粉,观察局部伤口情况,定期复查 X 线片及化验炎症指标。**结果:**全部患者获得 I 期愈合,所有病例随访 12~24 个月,人工骨吸收,骨髓炎无复发病例。**结论:**手术清创结合局部硫酸钙人工骨结合万古霉素填充是治疗慢性骨髓炎的有效方法。

[关键词] 硫酸钙人工骨;万古霉素;慢性骨髓炎

[中图分类号] R681.2 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2020)07-0053-04

慢性骨髓炎是骨科常见严重疾病,慢性骨髓炎仍然是世界范围内骨髓肌肉疾病的主要病因,大部分是由化脓性细菌引起的骨组织的慢性感染性疾病,反复发作,病程长,治疗困难。慢性骨髓炎手术治疗复发率较高,延迟治疗将会影响肢体外观和功能,反复炎症刺激局部皮肤有癌变可能,甚至威胁患者生命^[1]。由于病灶内常存在死骨、死腔等,周围由硬化和相对缺血的骨质所包绕,外面覆盖增厚的骨膜和瘢痕化的软组织,缺乏血液供应,全身应用抗生素很难奏效,且容易产生耐药性,所以全身使用抗生素效果较差。目前,在治疗慢性骨髓炎方面重点是病灶彻底清创、处理无效腔以及联合有效的抗生素治疗。对本院 2016 年 3 月至 2018 年 2 月收治的 21 例慢性骨髓炎患者,笔者采用病灶彻底清创、一期硫酸钙人工骨结合万古霉素填塞治疗,取得良好效果,现报告如下。

1 临床资料

慢性骨髓炎患者 21 例,男 14 例,女 7 例;年龄 7~68 岁,平均 45 岁。发病部位:胫骨 11 例,跟骨 6 例,其他部位 4 例。平均病程 14.5 月(2~51 个月);全部患者均无大面积软组织缺损及病理性骨折。所有患者均有患病部位的红肿、压痛,局部皮温高,其中 7 例患者有窦道形成(术前进行分泌物细菌培养及药敏试验)。

2 方法

2.1 影像学检查

所有患者行 X 线、CT 及 MRI 等检查,以确定炎症病灶范围及有无死骨、死腔等情况,并在术前常规进行

血常规、生化、降钙素原、ESR 及 CRP 等化验检查,以了解全身炎症反应情况,对营养不良的患者营养支持治疗,术中进行局部组织细菌及药敏试验培养,选择敏感抗生素静滴治疗 2 周,改用口服 4 周。

2.2 手术方法

以病灶为中心取皮肤条件较好处切开,逐层清理,切除窦道,病灶中心处骨皮质开窗,清除死骨、炎性组织及一切无血供组织,直至骨面出现红辣椒征为止。再通封闭的髓腔,清楚髓腔内炎性组织。清创完成后局部碘伏及双氧水反复多次浸泡冲洗,再用脉冲冲洗器反复冲洗病灶创面。二次铺巾,更换手套。切除的骨及软组织常规送病理检查及细菌培养和药敏试验。根据骨缺损程度取合适量硫酸钙人工骨(思迪)5 g 混合万古霉素 500 mg 并调和均匀,先以注射器髓腔内及病灶深处注射,剩余部分黏稠状时加压填塞病灶区,确保充分填塞死腔,术中透视确定填塞效果,术后给予静滴广谱抗生素及营养支持治疗,伤口定期换药,保持引流通畅。

2.3 疗效判断标准

1)愈合:无发热,窦道愈合,复查 X 线片显示局部骨质愈合、无新增死骨或包壳,随访 1 年内无复发。2)有效:无发热及全身中毒症状,病灶局部皮肤偶有红肿、疼痛,X 线片显示骨质有愈合,且无新增死骨、死腔及包壳等,随访 1 年内上述症状无加重。3)复发:再次出现局部炎症表现,出现窦道和分泌物,X 线片显示骨质无修复。

3 结果

21 例均获随访,时间 12~24 个月,全部病例切口 I

¹ 海南省中医院骨科(海口,570203)

期愈合,其中5例患者术后第5~9天术口有少量淡黄色渗液,细菌培养阴性,伤口无红肿,正常无菌换药,一般术后2~3周渗液消失,待渗液消失后伤口拆线。随访均在1年以上,无复发患者;无发热及其他不适症状,病灶局部皮肤无红肿及压痛,X线片显示无新增死骨、

死腔及包壳,且见正常骨质充填,新生骨质生长良好。

典型病例1,女,55岁,外伤致右足疼痛半年加重1周,见图1。

典型病例2,女,7岁,外伤致右足跖趾肿痛4个月加重1周,见图2。

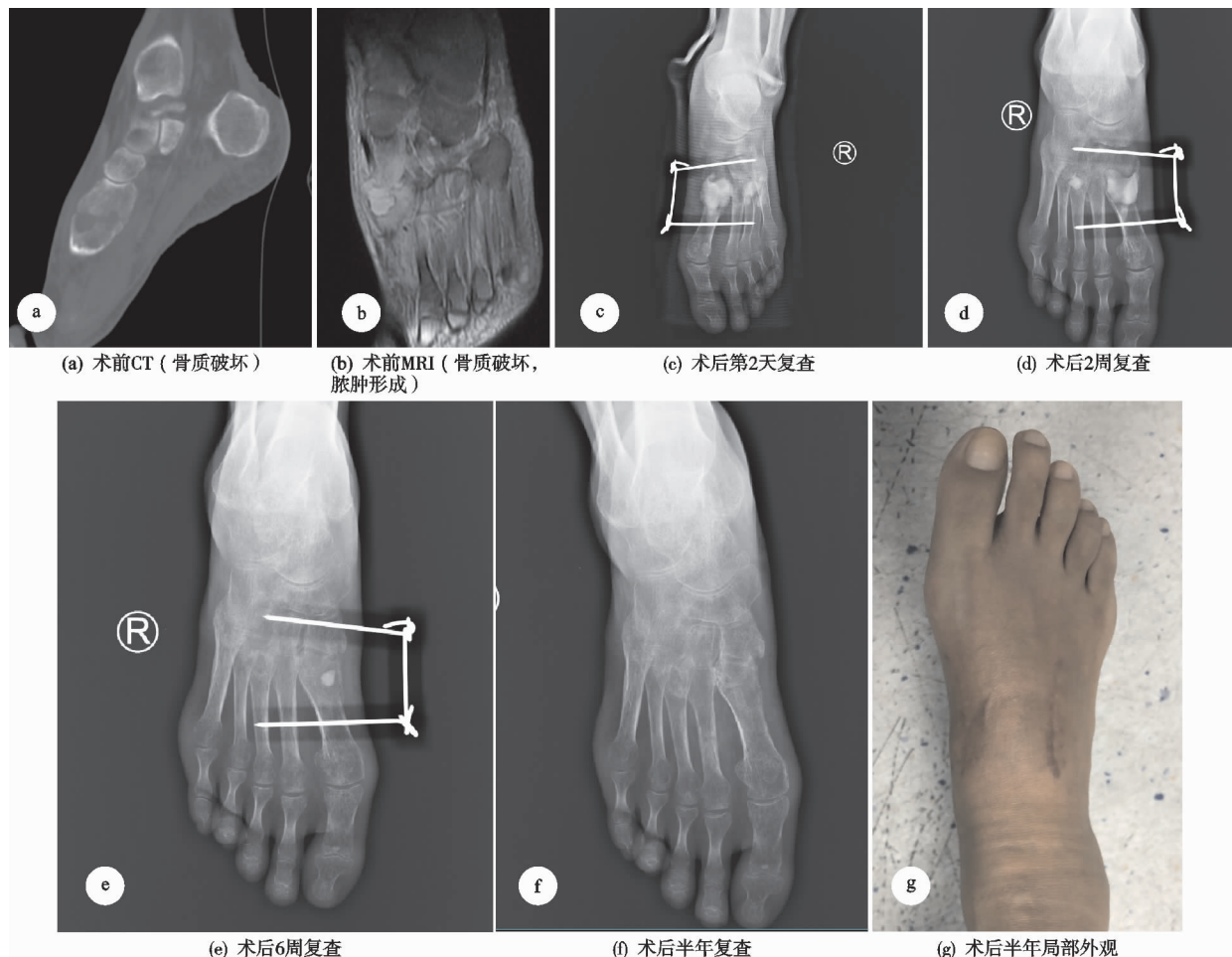


图1 病例1影像(女,55岁)

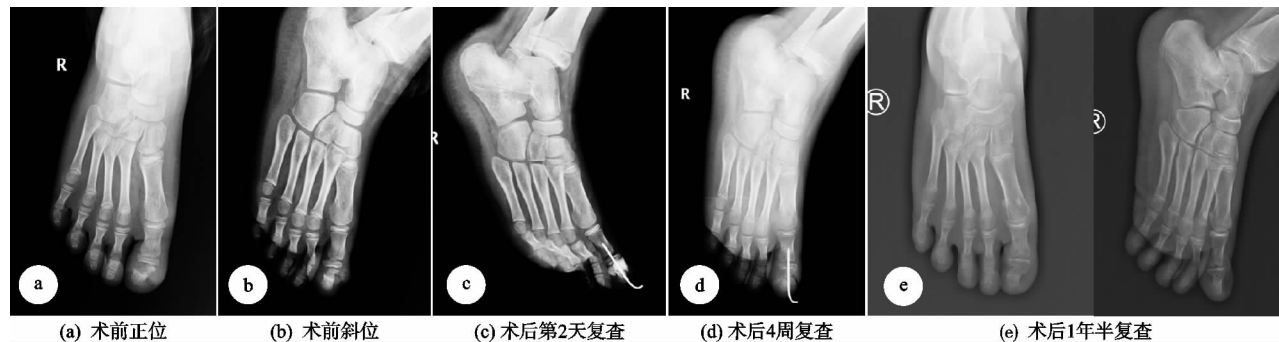


图2 病例2影像(女,7岁)

4 讨论

慢性骨髓炎很难彻底根治,患者全身症状虽然消失,但骨内仍有脓液、炎性肉芽组织或死骨,在许多年内可间断性出现急性发作。慢性骨髓炎的标志是病变软组织内包裹着感染性死骨,骨的感染灶周围由硬化和缺血的组织包裹,外面覆盖着髌后发热估摸和瘢痕化的肌肉和皮下组织,所以全身使用抗生素很难奏效。

慢性骨髓炎病因主要包括:1)开放性骨折或患者的本身因素(如高龄、糖尿病、长期使用激素、长期吸烟等危险因素),术后容易出现骨与软组织感染。2)医源性感染,骨折后内固定物存留影响免疫吞噬细胞,细菌很难被人体的免疫系统彻底消灭,能形成多糖蛋白复合物的细菌会在上面繁殖,引起慢性骨髓炎^[2-3]。

目前临床实践表明,慢性骨髓炎的治疗需要多层

面的手段,包括抗生素抑制、外科手术清创,还要考虑患者的伴随疾病。慢性骨髓炎如不手术一般很难治愈,手术治疗包括死骨切除、感染和瘢痕化的骨质及软组织切除^[4]。手术的目的在于清除病灶,重建一个有活力的、血液循环良好的环境,以此来消灭感染。完全彻底的清创可以防止感染复发,但会遗留一个大的死腔,自 1980 年代开始,大量文献报道手术清创配合局部使用聚甲基丙烯酸甲酯-庆大霉素珠链治疗慢性骨髓炎并取得较好效果。骨水泥和软组织的占位作用消灭了感染灶内的死腔。局部持续释放的抗生素浓度比全身使用抗生素的浓度高 200 倍,局部抗生素浓度较高,而血浆浓度和全身毒性较低,减少因全身使用抗生素而产生的毒副作用。虽然 PMMA 抗生素缓释系统具有在局部持续高浓度释放抗生素的作用,但局部抗生素杀菌浓度只能保持 2~4 周,且由于 PMMA 不能降解吸收,一旦抗生素释放完毕,PMMA 珠链就变成了异物,需要再次取出,使得这种方法的临床应用受到一定的限制^[5-6]。

张锐等^[7]采用抗生素骨水泥珠链结合中医辨证治疗慢性骨髓炎,取得较好疗效。但由于骨水泥制备产生聚合热能让部分抗生素失效而导致感染再次发作^[8],赵宝成等^[9]报道采用 PMMA 链珠或硫酸钙治疗慢性骨髓炎,认为术后局部的有效抗生素浓度是治疗的关键,认为硫酸钙较 PMMA 更有优势,不需二次手术取出。在部分文献报道中,术后仍有部分病例出现感染复发或者迁延不愈的情况,笔者认为可能与清创不彻底、术后仍有死骨或其他炎性组织,抗生素难以有效杀灭死骨内的细菌^[10]。

抗生素结合硫酸钙较 PMMA 抗生素珠链填塞有更多优点:首先硫酸钙有良好的耐受性不产生高温,对抗生素的活性影响较小,而部分抗生素在骨水泥固化热的作用下会发生崩解,所以需要选择合适的抗生素。其次硫酸钙有骨传导及骨诱导作用,吸收速度与新骨形成速度相当^[11],8~12 周逐渐吸收并被骨痂替代^[12]。而且硫酸钙的生物相容性好,对人体无害、免疫反应低,无异物反应,可吸收,不需要二次手术取出。综上所述,硫酸钙/抗生素释放系统可降解,抗生素释放时间长,浓度高,明显优于 PMMA 抗生素释放系统^[11,13-14]。以上特性使其在骨髓炎的临床治疗中逐渐取代 PMMA 而被广泛应用^[15-16]。

本研究选择硫酸钙人工骨作为载体,硫酸钙作为局部应用抗生素载体,有良好的生物相容性、免疫反应低、可吸收,且具有骨传导及药物缓释功能,在固化过程中混合时不会释放热量,可避免高温所致的抗生素活性降低甚至失效^[17]。笔者临床所使用的思迪硫酸钙人工骨是一种理想的药物载体,万古霉素等抗生素

在其中可发挥 73% 以上的活性,植入体内即刻出现高浓度的抗生素释放,以后逐渐减少,药物释放可持续 8~12 周,由于慢性骨髓炎的细菌培养阳性率很低,因此选用广谱抗生素万古霉素,以控制局部感染,彻底杀灭细菌,取得良好临床疗效。

Lolk 等^[18]发现负载抗生素硫酸钙植入后部分患者存在术口无菌性渗出情况,但无疼痛、发热、白细胞升高等炎症表现。无菌性渗出是因为硫酸钙降解及一定的排斥反应,主要表现是填塞部位少量的积液,本组病例中有 5 例患者术口有少量渗液,3 周后伤口渗出量约在 20~50 mL,维持 1 周左右,经过换药等处理,渗液逐渐消失,并未出现感染复发。由于硫酸钙骨粉强度较低,吸收较快,不具有骨稳定性重建的作用,所以在骨皮质缺损较大病例,清创后骨不稳定的病例特别是承重骨避免单独使用,本组病例中骨缺损均不构成骨稳定性的破坏,对于清创后不稳定患者,建议外固定支架固定^[19]。

综上所述,目前慢性骨髓炎仍然是一种难治性感染,但随着医学的进步并非不可治愈。近年来有数据显示,慢性骨髓炎患者 5 年的感染控制率 90%。充分的治疗与感染控制时间长短密切相关,经充分治疗后相当多的患者后期感染并未复发。采用以抗生素硫酸钙填塞为主的综合疗法治疗慢性骨髓炎疗效确切,是一种可供选择的治疗方法。当然抗生素硫酸钙人工骨填塞在部分病例的治疗上还存在一定的局限性,另外对术后渗出仍需进一步的研究。

参考文献

- [1] 史永安,杜全红,马秉琚,等. 创伤性骨髓炎的分型及治疗经验[J]. 中国矫形外科杂志,2016,24(11):1048-1050.
- [2] 周烈超,杨英年,李华. 万古霉素骨水泥填塞治疗慢性骨髓炎[J]. 生物骨科材料与临床研究,2011,8(6):32-34.
- [3] 王文,蔡锦方. 抗生素在骨髓炎治疗中的局部应用[J]. 中国矫形外科杂志,2007,15(17):1328-1330.
- [4] TAKI H, KRKOVIC M, MOORE E, et al. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends[J]. British Journal of Hospital Medicine, 2016, 77(10):C161-C164.
- [5] BERGIN P F, PSARADELLIS T, KROSIN M T, et al. Inpatient soft tissue protocol and wound complications in calcaneus fractures[J]. Foot & Ankle International, 2012, 33(6):492-497.
- [6] WU H, YINGH, XI X, et al. Localization of the sentinel lymph node in tongue VX2 carcinoma via indirect CT Lymphography combined with methylene blue dye injection [J]. Acta Oto Laryngologica, 2010, 130(4):503-510.
- [7] 张锐,谢兴文,柳海平. 抗生素骨水泥链珠植入术结合中医辨证治疗慢性骨髓炎[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(5):20-23.

- [8] KARGER C, KISHI T, SCHNEIDER L, et al. Treatment of posttraumatic bone defects by the induced membrane technique[J]. *Orthopaedics & Traumatology Surgery & Research* Otsr, 2012, 98(1):97-102.
- [9] 赵宝成, 袁天祥, 马宝通, 等. 局部应用抗生素缓释系统治疗创伤后及内固定相关骨感染临床疗效观察[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(10):19-23.
- [10] WEI J L U, BIN L I, NI R B, et al. Treatment of chronic osteomyelitis with one-stage allograft[J]. *Chinese Journal of Traumatology*, 2006, 9(5):272-275.
- [11] 于学忠, 任思庆, 陈华, 等. 硫酸钙/庆大霉素抗生素释放系统的抗生素释放规律[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2015, 12(1):15-18.
- [12] 姜星杰, 吴小涛, 张绍东, 等. 硫酸钙骨水泥降解成骨性能的实验研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2007, 9(8):717-720.
- [13] 赵俊强, 陈琼, 郑强. 万古霉素硫酸钙与万古霉素骨水泥在体内抗生素释放规律的动物实验观察比较[J]. *全科医学临床与教育*, 2010, 8(2):167-169.
- [14] MCCONOUGH S J, HOWLIN R P, WISEMAN J, et al. Comparing PMMA and calcium sulfate as carriers for the local delivery of antibiotics to infected surgical sites [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2015, 103(4):870-877.
- [15] BEARDMORE A A, BROOKS D E, WENKE J C, et al. Effectiveness of local antibiotic delivery with an osteoinductive and osteoconductive bone-graft substitute [J]. *Journal of Bone and Joint Surgery: American*, 2005, 87(1):107-112.
- [16] 颜炳成. 带抗生素硫酸钙人工骨填塞治疗慢性骨髓炎的临床体会[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2013, 21(1):43.
- [17] KOH I, LÓPEZ A, HELGASON B, et al. The compressive modulus and strength of saturated calcium sulphate dihydrate cements: Implications for testing standards[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2014, 34:187-198.
- [18] KOLK A, HANDSCHEL J, DRESCHER W, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials-from space holders to innovative biomaterials [J]. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2012, 40(8):706-718.
- [19] GITELIS S, BREBACH G T. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 2002, 10(1):53-60.

(收稿日期:2019-11-10)

(上接第 52 页)

- [5] 李颖智, 于海驰, 李容杭, 等. 超声引导下肩胛上神经阻滞结合针刺治疗肩袖钙化性肌腱炎[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(6):504-507.
- [6] ORLANDI D, MAURI G, LACELLI F, et al. 肩袖钙化性肌腱病变:经皮超声引导下单针或双针法治疗的随机比较[J]. *国际医学放射学杂志*, 2018, 41(1):94-95.
- [7] WU Y C, TSAI W C, TU Y K, et al. Comparative effectiveness of non-operative treatments for chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review and network meta-analysis of randomized-controlled trials [J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2017, 98(8):1678-1692.
- [8] CASTAGNA A, DE G S, GAROFALO R, et al. Calcifying tendinitis of the shoulder: arthroscopic needling versus complete calcium removal and rotator cuff repair: a prospective comparative study [J]. *Joints*, 2015, 3(4):166-172.
- [9] 肖静. 超声检查在冈上肌腱损伤诊断、治疗与随访中的应用价值[J]. *华西医学*, 2017, 32(1):56-59.
- [10] 吴峰, 徐红卫, 郭辉, 等. 肩关节冈上肌钙化性肌腱炎 CT 与 MRI 的诊断价值对比分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(21):3460-3461.
- [11] 石洋, 曾瑞瑞. 体外冲击波治疗肩部钙化性肌腱炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2017, 25(12):26-30.
- [12] 留碧丽, 李艳萍, 夏文霞, 等. 肌骨超声可视化诊疗技术在冈上肌钙化性肌腱炎中的应用[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(1):64-66.
- [13] 王丽彬, 刘锐锋. 超声引导下小针刀治疗肩袖钙化性肌腱炎的临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(8):92-93.
- [14] 罗飞, 张德洲, 易雪冰, 等. 郑氏中医疗法治疗肩袖钙化性肌腱炎效果的影像学评定[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2018, 33(5):517-519.
- [15] 冯莹, 袁滨, 孙鲁宁, 等. 超声引导下针刀经皮穿刺抽吸灌洗术治疗钙化性冈上肌腱炎 11 例临床观察[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(2):59-61.
- [16] 刘静, 王向鹏, 郭鹤华, 等. 针灸联合超声引导小针刀治疗肩袖钙化性肌腱炎临床疗效及对患者活动功能的作用评估[J]. *陕西中医*, 2018, 39(8):1144-1147.
- [17] 刘佳宁, 任逸众. 超声引导下双针经皮穿刺术联合肩峰下滑囊封闭治疗冈上肌钙化性肌腱炎的短期疗效[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2017, 3(6):367-371.
- [18] 张昶, 王瑞红, 徐耀, 等. 针刀联合痛点阻滞改善冈上肌腱炎肩关节痛和肩关节活动度的临床研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(9):158-162.

(收稿日期:2019-12-08)