DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.007

载万古霉素硫酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎的临床效果*

王　勇[1,2]　王海滨[2]　张晓荣[2]　孙法同[1]　邢宝杰[1]　于雪淳[1]　谭清实[2]　贾代良[1,2△]
([1]济宁医学院临床医学院,济宁 272013;[2]济宁医学院附属医院,济宁 272029)

摘　要　目的　探讨载万古霉素的硫酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎的临床效果分析。**方法**　回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 1 月济宁医学院附属医院收治的 13 例慢性骨髓炎患者的临床资料,其中男性 9 例,女性 4 例;年龄 18 ~ 69 岁, 平均 36.2 岁。采用彻底清除感染性病灶,腔内植入载有抗生素万古霉素的硫酸钙人工骨,根据术中评估,感染部位清创后骨质破坏严重影响稳定性,采用外固定支架保护性治疗 3 例,若出现大段骨缺损,肢体稳定性差则采用环形外固定架治疗 1 例,同时根据实验室细菌培养+药敏实验结果,静脉输注敏感抗生素。术后观察术区及窦道愈合、感染指标控制、骨组织生长等情况。**结果**　术后随访 3~24 个月,9 例伤口甲级愈合,4 例出现伤口延迟愈合,主要为伤口的无菌性渗出,经换药后伤口自行愈合,复查感染指标均恢复正常。随访复查 X 光片见术区填充的载万古霉素的硫酸钙颗粒逐渐被吸收,新生骨组织生长,最终达到骨性愈合,患者肢体功能恢复。**结论**　载万古霉素的硫酸钙治疗慢性骨髓炎,有效控制感染,修复骨缺损,缩短治疗周期,降低患者复发率,达到载药治疗和骨组织重建的双重治疗目的。

关键词　慢性骨髓炎;万古霉素;硫酸钙;感染
中图分类号:R653　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1000-9760(2022)04-102-04

Analysis of the efficacy of vancomycin loaded calcium sulfate artificial bone in the treatment of chronic osteomyelitis

WANG Yong[1,2], *WANG Haibin*[2], *ZHANG Xiaorong*[2], *SUN Fatong*[1], *XING Baojie*[1], *YU Xuechun*[1], *TAN Qingshi*[2], *JIA Daliang*[1,2△]
([1]*School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining* 272013, *China*;
[2]*Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272029, *China*)

Abstract: ***Objective***　To investigate the efficacy of vancomycin calcium sulfate artificial bone in the treatment of chronic osteomyelitis. ***Methods***　The clinical data of 13 patients with chronic osteomyelitis treated in the Affiliated Hospital of Jining Medical College from January 2016 to January 2021 were analyzed retrospectively, including 9 males and 4 females; the age ranged from 18 to 69, with an average age of 36.2. In these cases, after complete elimination of infectious site, calcium sulfate artificial bones containing vancomycin were implanted. According to the intraoperative evaluation, the bone destruction after debridement of the infected site seriously affected the stability. 3 cases were treated with external fixation. 1 case was treated with circular external fixation when there was a large bone defect and poor limb stability. At the same time, according to the results of laboratory bacterial culture+drug sensitivity test, intravenous infusion of sensitive antibiotics was applied. The healing of the operation area and sinus tract, the results of infection indexes and the growth of bone tissue were observed after operation. ***Results***　After follow-up for 3~24 months, 9 cases had grade A wound healing, and 3 cases had delayed wound healing, mainly aseptic exudation of the wound. After dressing change, the wound healed itself, and the infection indexes returned to normal or decreased significantly. The follow-up X-ray showed that the calcium sulfate particles loaded with vancomycin filled in the operation area

*[基金项目]济宁医学院国家自然(社会)科学基金培育项目(JYP2019KJ17)
△[通信作者]贾代良,E-mail:237849399@qq.com

were gradually absorbed, the new bone tissue grew, and finally achieved bone healing, and the patient's limb function recovered. ***Conclusion*** Vancomycin loaded calcium sulfate in the treatment of chronic osteomyelitis can effectively control infection, repair bone defects, shorten the treatment cycle, reduce the recurrence rate, and achieve the dual therapeutic purposes of drug loading treatment and bone tissue reconstruction.

Keywords: Chronic osteomyelitis; Vancomycin; Calcium sulfate; Infection

慢性骨髓炎(chronic osteomyelitis, CO)是骨感染性疾病,常见于骨折内固定物植入术后感染、开放性骨折、血源性感染等情况,其特征为治疗周期长、疗效差、复发率高。目前,常规治疗主要包括外科清创、局部抗生素输送装置清除死腔(通过植入抗生素负载材料)、全身抗生素治疗、感染控制后二期植骨[1]。尽管全身抗生素治疗是标准策略的重要部分,但由于局部感染部位的穿透性差和血液供应不足,其疗效会受到影响。大剂量、长期使用抗生素治疗也可引起严重的全身不良反应及细菌耐药性。因此,局部应用抗生素治疗便体现出其独特的优越性。载抗生素人工骨不仅填充了手术清创后的骨腔,并在局部感染部位提供高浓度的抗生素,从而降低复发率,促进骨愈合,改善患者预后。本文选取我院 2016 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 13 例慢性骨髓炎患者为研究对象,采用载万古霉素硫酸钙人工骨治疗,效果满意,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

本组患者共 13 例,其中男 9 例,女 4 例;年龄 18~69 岁, 平均 36.2 岁。胫骨骨髓炎 5 例(1 例合并踝关节感染),股骨骨髓炎 5 例,尺骨骨髓炎 1 例,腓骨骨髓炎 1 例,肘部骨髓炎 1 例。患肢局部皮肤、软组织均已经形成窦道或者存在软组织创面未愈合情况,随访时间为 3~24 个月。致伤原因:车祸伤 8 例,高处坠落伤 3 例,摔伤 2 例。其中外伤致开放性骨折术后 12 例,闭合性骨折术后 1 例。13 例患者于本次治疗前均有 1~3 次骨髓炎治疗,包括单纯感染清创术 4 例,清创后引流冲洗(包含 VSD 负压吸引)5 例,骨水泥填充术 4 例。入院后取分泌物细菌培养+药敏试验结果示:不耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 6 例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 3 例,链球菌 1 例,3 例细菌培养阴性,药敏试验结果:所有细菌培养均对万古霉素敏感,术后病理进一步证实为慢性骨髓炎。纳入标准:1)既往有急性骨髓炎或外伤性骨折手术病史;2)局部窦道形成,反复发作,间断脓性分泌物排出并局部长期不愈合,周围色素沉着,窦道口存在炎性肉芽组织,病情进展时可排出小块死骨,间断寒战、发热等症状,局部流脓、红肿或硬块;3)患肢 X 片示骨髓腔皮质及松质骨增生、硬化、高密度影,髓腔形状不规则,死骨形成;部分患者可见骨质破坏,骨密度不均匀,病灶周围有骨膜反应,骨折断端假关节存在。

1.2　方法

1.2.1　术前准备　所有患者入院后行常规检查包括血细胞分析、降钙素原、ESR 及 CRP 等化验检查,以了解全身炎症反应情况,明确无手术禁忌证;完善 X 线、CT 及 MRI 等检查,以确定炎症病灶范围及有无死骨、死腔、软组织侵蚀情况,对于长期慢性营养不良的患者营养支持治疗,术前病灶反复换药,与患者及家属沟通治疗方式,明确存在再次手术等风险;患者术前禁饮食;备血,备皮。取局部病灶周围组织及分泌物进行细菌及药敏试验培养,选择敏感抗生素治疗 1 周。

1.2.2　手术方法　一般选择硬膜外或腰硬联合麻醉,部分给予静脉吸复合麻醉。选取仰卧位,核对患者信息及手术部位正确后,麻醉成功,放置气压止血带,常规消毒、铺单,以病灶为中心切开,逐层清创,取出髓内钉、接骨板等内固定物,刮除窦道,使用电钻以病灶为中心,骨皮质开窗,清除死骨、炎性及坏死组织,取骨髓腔内脓液及周围软组织做细菌培养及药敏试验;压力水枪反复冲洗,清创直至骨表面出现"红辣椒征",再通封闭的髓腔,清创完成后局部碘伏及双氧水反复多次浸泡冲洗,用 0.9%氯化钠注射液冲洗,观察无活动性出血,无脓性物,二次铺巾,更换手套。硫酸钙万古霉素骨的配制:选择 Wright 公司的药物载体型医用硫酸钙骨作为万古霉素的载体,调配比率为每 5cc 硫酸钙人工骨中加入 1g 万古霉素(具体用量则根据术中情况确定)、混匀,利用自带的塑形模具制作载万古霉素的硫酸钙骨;直径一般为 3.0~4.8mm 圆柱形颗粒,充分冷却变硬后,置入骨髓腔内,一般范围在 5~15cm;平均约 8cm;充分止血,逐层缝合。部

分胫骨骨髓炎，清创后存在局部骨外露，可选择旋转肌皮瓣修复创面或 VSD 覆盖并接负压吸引。如果骨折断端不稳定或存在潜在骨折风险，选用单边或环形外固定架固定，放置负压引流管 1 枚，适当加压包扎。

1.2.3 术后处理　术后复查血常规、肝肾功能、电解质，了解术后内环境情况，若术后贫血（Hb<70g/L）者给予输血纠正贫血；出现低蛋白血症，则给予输注蛋白或者血浆。根据细菌培养+药敏试验结果，静脉滴注敏感抗生素 2 周，并复查感染指标，根据结果适当调整用药。长期卧床患者，给予低分子肝素钙抗凝，同时行相邻关节的主动、被动伸屈活动，促进静脉回流，避免关节僵硬及血栓形成；术后 14~18d 拆线（根据手术刀口愈合情况决定）。每周监测血常规、血沉、CRP、血清降钙素原等感染指标，术后 3d、2 周、4 周做 X 线检查，明确愈合情况及硫酸钙分解吸收情况，并指导术后负重训练。

1.3 术后观察及评价指标

术后第 1、3、6、12 、24 个月门诊随诊、复查。早期主要观察伤口愈合及炎性指标转归情况观察切口有无渗漏、皮肤有无窦道形成、局部有无红肿与疼痛；后期主要复查 X 线、CT、MRI 明确是否存在深部脓液，万古霉素硫酸钙的吸收降解及成骨情况，是否存在深部死骨并评价肢体功能恢复情况。

2 结果

13 例患者手术均成功完成，其中采用外固定支架保护性治疗 3 例，采用环形外周固定架治疗 1 例。

2.1 随访结果

本组 13 例患者均获得随访，随访时间 3~24 个月。本组慢性骨髓炎病例均获得痊愈，未发生二次感染。9 例伤口呈甲级一期愈合，4 例出现伤口延迟愈合，主要为术区无菌性渗出，经换药后伤口逐渐愈合。术后定期复查血常规、CRP、降钙素原、血沉等炎性指标均正常；负载万古霉素的硫酸钙治疗慢性骨髓炎主要并发症为硫酸钙的无菌性渗出，但经过换药等积极处理，均取得良好效果。术后第 1、3、6、12、24 个月随访复查 X 线片，感染性骨不连完全愈合，植骨区成骨明显，骨痂连续。患者手术部位无疼痛、肿胀等异常，膝关节、踝关节的伸屈活动度满意，患肢功能逐步恢复，生活自理。

2.2 影像学结果

某慢性骨髓炎患者予以清创后，骨髓腔植入载有抗生素万古霉素的硫酸钙人工骨，术后预后良好。如图 1。



注：A. 术前；B. 术中；C-D. 术后随访

图 1　某慢性骨髓炎患者影像学结果

3 讨论

慢性骨髓炎治疗的首要任务应是根除感染，其次为骨质修复。在手术过程中，所有的骨科医生都面临 2 大挑战：一是骨质清理后所形成的死腔管理；二是如何对潜在的感染进行消除和净化。致病菌可在术后遗留的死腔内产生多糖蛋白复合物，并形成生物膜，从而起到扩散屏障的作用，减缓抗菌剂和营养素的渗透[2]。因此，为了杀死潜伏在生物膜内的细菌，局部必须保持较高的敏感抗生素浓度。

硫酸钙人工骨在水中的溶解性较差，抗压强度与海绵骨相当，在骨组织内溶解时间大约为 6~12 周[3]。因此，硫酸钙提供了一种很好的载体，在整个溶解时间内，它可以在高浓度下快速传递预载抗生素，其最低抑菌浓度可达到生物体 MIC 的 10~100 倍[4-5]。并且在硫酸钙降解后可完全释放抗生素负荷，无细菌定植的底物。有研究表明，负载抗生素的硫酸钙微珠能够防止细菌定植，并有效地减少生物被膜的形成[6]。

术中制备的硫酸钙颗粒含有逐渐释放药物的微孔，较小的颗粒形状可以增加接触面积，从而获

得更好的抗菌效果。另外,其在固化过程中几乎不放热,不会对周围组织造成损害,也不会影响药物活性[7]。载万古霉素的硫酸钙人工骨一期植入骨髓炎病灶处后,局部高浓度的万古霉素足以抑制细菌生长。本研究 13 例患者均采用载万古霉素的硫酸钙人工骨治疗,9 例伤口甲级愈合,4 例伤口延迟愈合,主要为伤口的无菌性渗出,经换药后伤口愈合,复查炎性指标均恢复正常或显著下降。术后通过随访,所有患者均达到骨性愈合。

术中应注意以下几点:第一,彻底清除坏死组织是治疗慢性骨髓炎的基本原则,也是手术成功的关键,骨髓炎的病灶切除应包括广泛清除硬化骨、坏死骨和纤维性缺血组织,直到骨表面和软组织正常血供;第二,硫酸钙骨水泥充填部位不能有活动性出血,因为出血会影响固化的强度;第三,清创后的空腔应尽可能多地填充载万古霉素硫酸钙颗粒,不留任何空间;第四,对于较大的骨缺损,如果硫酸钙使用量较大或病变区域出血或渗出过多的液体,则应安装负压引流装置以引流积液[8-10]。

综上所述,采用载万古霉素硫酸钙人工骨一期植入不仅有效治疗慢性骨髓炎,而且能修复骨缺损,缩短治疗周期,降低患者复发率,达到载药治疗和骨组织重建的双重治疗目的,值得临床进一步推广使用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] 贾存岭,贾代良,吕琳,等. 载抗生素硫酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎及其细菌学分析[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(5):464-469. DOI:10. 13350/j. cjpb. 170520.

[2] Maffulli N, Papalia R, Zampogna B, et al. The management of osteomyelitis in the adult[J]. Surgeon, 2016, 14(6):345-346. DOI:10. 1016/j. surge. 2015. 12. 005.

[3] Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, et al. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis:a series of 195 cases[J]. Bone Joint J, 2014, 96-B(6): 829-836. DOI: 10. 1302/0301-620x. 96b6. 32756.

[4] Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents[J]. Trends Microbiol, 2001, 9(1):34-39. DOI:10. 1016/s0966-842x(00)01913-2.

[5] Qin CH, Zhang HA, Chee YH, et al. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis[J]. Injury, 2019, 50(2):508-514. DOI: 10. 1016/j. injury. 2018. 10. 036.

[6] Jiang N, Qin CH, Ma YF, et al. Possibility of one-stage surgery to reconstruct bone defects using the modified Masquelet technique with degradable calcium sulfate as a cement spacer:A case report and hypothesis[J]. Biomed Rep, 2016, 4(3): 374-378. DOI: 10. 3892/br. 2016. 584.

[7] Jiang N, Ma YF, Jiang Y, et al. Clinical characteristics and treatment of extremity chronic osteomyelitis in southern China:A retrospective analysis of 394 consecutive patients[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94(42): e1874. DOI:10. 1097/MD. 0000000000001874.

[8] Azi ML, Teixeir AA, Cotia RB, et al. Membrane induced osteogenesis in the management of post-traumatic bone defects[J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(10):545-550. DOI:10. 1097/BOT. 0000000000000614.

[9] Kurtz S, Mowat F, Ong K, et al. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002[J]. Bone Joint Surg Am, 2005, 87(7):1487-1497. DOI: 10. 2106/JBJS. D. 02441.

[10] Gubina AV, Borzunovd DY, Marchenkova LO, et al. Contribution of G. A. Ilizarov tobone reconstruction:historical achievements and state of the art[J]. Strategies Trauma Limb Reconstr, 2016, 11(3):145-152. DOI:10. 1007/s11751-016-0261-7.

(收稿日期　2022-01-09)

(本文编辑:石俊强)