

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.04.018

急性血源性骨髓炎全身与局部抗生素治疗体会及重症病例分析*

赵子厚 王国梁 王彦军 张 勇 周 勇[△] 张云飞[△]

(中国人民解放军空军军医大学第二附属医院骨科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:总结急性血源性骨髓炎尤其是重症患者治疗中全身及局部抗生素应用的经验、方法及临床疗效。**方法:**回顾性分析空军军医大学第二附属医院2016年11月至2019年4月收治的12例急性血源性骨髓炎患者,其中3例为合并肺脓肿的重症败血症患者。对患者首先进行经验性全身抗生素治疗,并进行细菌学分析,然后根据药敏结果进行系统抗生素调整,采用万古霉素负载的硫酸钙/磷酸钙复合物进行局部抗生素缓释治疗,分析治疗前后实验室指标变化、局部影像学变化。**结果:**细菌学培养显示金黄色葡萄球菌10例,人葡萄球菌1例,阴沟肠杆菌1例;平均随访56.6周;治疗后患者白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、红细胞沉降率(ESR)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)等指标均恢复到正常范围内;影像学显示患者病灶处骨重建及新骨形成良好,无感染复发迹象;12例患者中成功治愈11例,治愈率91.7%;1例转为慢性骨髓炎,二期手术后痊愈;其中3例骨髓炎合并重症败血症、肺脓肿患者经系统抗生素及外科治疗,全部治愈。**结论:**急性血源性骨髓炎的致病菌主要为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA),其治疗要在早诊断的前提下,率先经验性应用抗生素,然后根据药敏结果合理选择足量敏感抗生素。苯唑西林在3例合并败血症、肺脓肿的重症患者治疗中起到了关键作用,同时局部采用硫酸钙复合物负载万古霉素进行治疗,既可以实现局部抗感染作用,又可以促进新骨形成,有效控制全身感染、消除败血症,临床疗效满意。

关键词:血源性骨髓炎;败血症;肺脓肿;抗生素;病例分析

中图分类号:R681.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)04-687-06

Application of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Acute Haematogenous Osteomyelitis and Analysis of Severe Cases*

ZHAO Zi-hou, WANG Guo-liang, WANG Yan-jun, ZHANG Yong, ZHOU Yong[△], ZHANG Yun-fei[△]

(Department of Orthopaedics, Second affiliated hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To summarize the experience, methods and clinical effects of systemic and local antibiotics in the treatment of acute hematopoietic osteomyelitis, especially in severe cases. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 12 cases of acute hematopoietic osteomyelitis who were treated in the second hospital affiliated to Air Force Military Medical University (AFMU) during November 2016 to April 2019, among which 3 cases were with severe sepsis complicated with pulmonary abscess. The patients were firstly treated with empiric systemic antibiotics, followed by bacteriological analysis. Then systemic antibiotics were adjusted according to the results of microbial culture and drug sensitivity. Calcium sulfate/calcium phosphate complex loaded with vancomycin was applied for local release of antibiotics. The outcome of laboratory and radiological examination before and after treatment were analyzed. **Results:** Bacteriological culture showed 10 cases of staphylococcus aureus, 1 case of human staphylococcus and 1 case of enterobacter cloacae. The mean follow-up was 56.6 weeks. White blood cell (WBC), neutrophil (NEUT%), erythrocyte sedimentation rate (ESR), high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) and other indicators all returned to normal range after treatment. Radiological examination showed a successful bone reconstruction with good osteogenesis and no infection recurrence. 11 out of the 12 patients were treated successfully, with a cure rate of 91.7%. 1 patient developed chronic osteomyelitis and recovered after the second stage of operation, among which 3 patients with osteomyelitis accompanied by sepsis and pulmonary abscess were cured by systematic antibiotics and surgical treatment successfully. **Conclusions:** Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus (MSSA) is the most common pathogen for acute haematopoietic osteomyelitis. Treatment should be based on early diagnosis. Firstly, we should use antibiotics empirically, and then choose sensitive antibiotics according to the results of drug sensitivity. Oxacillin plays a significant role in the treatment of 3 severe cases with sepsis and pulmonary abscess. Meanwhile, calcium sulfate/calcium phosphate composite loaded with vancomycin not only achieve local anti-infection effect, but promote the formation of new bone. The treatment effectively eliminate infection, control sepsis and pulmonary abscess with satisfactory clinical efficacy.

* 基金项目:全军医学科技青年培育计划项目(18QNP022);唐都医院新技术课题(01046)

作者简介:赵子厚(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:骨肿瘤、骨缺损修复,E-mail: 942501133@qq.com

[△] 通讯作者:周勇(1962-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:骨肿瘤、骨缺损修复,E-mail: gukezy@fmmu.edu.cn;

张云飞(1982-),男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:骨感染、骨缺损修复,E-mail: 289936456@qq.com,电话:13572882092

(收稿日期:2019-08-23 接受日期:2019-09-18)

Key words: Hematopoietic osteomyelitis; Septicemia; Pulmonary abscess; Antibiotics; Cases analysis**Chinese Library Classification(CLC):** R681.2 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2020)04-687-06

前言

血源性骨髓炎是一种好发于青少年长骨干骺端以骨质吸收、破坏为主要表现的骨科领域难治性疾病,通常是由体内条件致病菌或化脓灶内的细菌随血流聚集于长骨干骺端,并大量滋生繁殖导致骨质感染而引起^[1,2]。其症状轻重差异较大,致残率比较高,如不及时有效治疗,可严重危害人体各组织,轻者可导致骨与周围软组织感染,皮肤窦道;严重者可因细菌大量入血释放毒素而引起脓毒症,进而引起全身多脏器脓肿发生(肝脓肿,肺脓肿),其中肺部感染最为常见,重者可导致死亡。研究发现最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌^[3,4]。目前治疗原则包括抗菌药物应用,外科手术治疗以及全身治疗。早期足量的应用敏感的抗菌药物是治疗的重中之重^[5,6]。然而,随着细菌对抗生素耐药程度不断增加以及多重耐药菌的出现,如何选择有效抗生素成为亟待解决的问题。同时,全身应用抗生素不能使病灶周围持续维持较高的抗生素浓度^[7,8],以及细菌生物被膜的形成^[9],导致无法完全杀灭所有细菌,这也是骨髓炎病情反复,迁延不愈的原因。

因此,我们搜集了唐都医院骨科 2016~2019 年 12 例血源性骨髓炎合并败血症典型病例,通过有效全身敏感抗生素应用,结合局部病灶清除、硫酸钙/磷酸钙负载万古霉素缓释治疗,12 例患者中成功治愈 11 例,治愈率 91.7%。1 例转为慢性骨髓炎,二期手术后痊愈。其中 3 例骨髓炎合并重症败血症、肺脓肿患者经系统抗生素及外科治疗,全部治愈。现将病例情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 11 月~2019 年 4 月期间空军军医大学附属唐都医院收治的血源性骨髓炎患者。其中男性 9 例,女性 3 例;年龄 11~50 岁(平均 17.2 岁);均为急性起病,发病时间 2~10 天(平均 4.8 天);初次发病时全身高热患者 9 例(体温波动 38.6~40℃),表现为局部疼痛、不适患者 12 例。病因:无诱因 9 例,剧烈活动后 2 例,摔伤后 1 例;部位分布:胫骨 5 例,股骨 3 例,肱骨 1 例,腓骨 1 例,耻骨 1 例,趾骨 2 例(其中 1 例为胫骨+趾骨),见表 1。伴有皮肤破溃、窦道患者 8 例;入院前予以口服及静脉抗生素治疗患者 5 例;临床特点为:多为无诱因急性起病,患者多为青少年,症状以高热伴局部红肿,搏动性疼痛,皮肤破溃、窦道形成。

纳入标准:所有患者符合血源性骨髓炎的诊断标准,年龄 10~50 岁;经血培养/组织培养及影像学检查确诊为血源性骨髓炎;未经过其他系统抗生素治疗及外科治疗;患者同意治疗并签订知情同意书。

排除标准:创伤性骨髓炎患者;骨髓炎合并大段骨缺损患者;合并肝肾功能障碍及和严重心脑血管疾病;临床资料不全者。

治愈标准:患者临床症状及体征消失,无发热、局部红肿,压痛消失,窦道消除;X 线、CT 等检查显示骨髓炎及肺部脓肿等影像学表现消失;实验室检查 WBC 计数、中性粒细胞百分比、ESR、hs-CRP 等炎症指标恢复正常;肝功能恢复正常,局部细菌培养及血培养阴性;患肢功能恢复良好。

表 1 12 例患者一般资料统计
Table 1 General data analysis of 12 cases

Case	Gender (Male/ Female)	Ages (yrs)	Pathogenesis	Site	Organism	Mean hospital stay (days)	Mean follow-up (weeks)	Therapies	Filling dose (cc)	Complica- tions
1	M	15	Traumatic	Tibia (R)	CoNS (Secretion culture)	15	29	Iv/oral antibiotics	/	Hepatic injury
2	M	19	No inducing factors	Tibia (L)	MSSA (Tissue culture)	15	17	Iv/oral antibiotics + Debridement and filling of CS/CP impregnated with vancomycin	4	UTI
3	M	17	No inducing factors	Femur (R)	MSSA (Blood culture)	20	91	Iv/oral antibiotics	/	/
4	M	11	Post-activity	Fibula (L)	MSSA (Tissue culture)	49	39	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	/
5	M	14	No inducing factors	Tibia (R)	MSSA (Tissue culture)	22	54	Iv/oral antibiotics + Debridement and filling of CS/CP impregnated with vancomycin	3	/

6	F	13	No inducing factors	Femur (R)	MSSA (Blood culture+ Tissue culture)	54	63	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	Pulmonary abscess + Hepatic injury + UTI
7	M	12	No inducing factors	Femur (L)	MSSA (Tissue culture)	30	73	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	/
8	F	17	No inducing factors	Humerus (L)	E. cloacae (Secretion culture)	11	139	Iv/oral antibiotics	/	UTI
9	M	13	Post-activity	Tibia (R) + Phalanx	MSSA (Blood culture+ Tissue culture)	49	17	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	Pulmonary abscess
10	F	13	No inducing factors	Phalanx	MSSA (Tissue culture)	20	16	Iv/oral antibiotics + Debridement and filling of CS/CP impregnated with vancomycin	3.5	UTI
11	M	12	No inducing factors	Pubis (L)	MSSA (Blood culture)	21	84	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	/
12	M	50	No inducing factors	Tibia (R)	MSSA (Blood culture)	24	56	Iv/oral antibiotics + Debridement	/	Pulmonary abscess

Note: CoNS: Staphylococcus Hominis, MSSA: Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus, E.cloacae: Enterobacter cloacae,

UTI: Urinary Tract Infection.

1.2 治疗方法

患者入院后,完善实验室检查及影像学检查,对于有皮肤破溃窦道患者,进行分泌物细菌培养及药敏试验,对所有体温大于 38.5℃ 的患者进行血培养。重点观察血白细胞(White blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比(Neutrophil, NEUT%)、红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)、高敏 C 反应蛋白(High sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)及肝功能指标谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -Glutamyl transpeptidase, γ -GGT)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)。

1.2.1 全身治疗 我们在取得细菌培养标本后,进行抗生素全身治疗。入院后首先经验性应用头孢唑啉,辅助物理及药物降温,给予患者注射用头孢唑啉钠静脉滴注(根据患者年龄及体重应用最大剂量),待血培养或分泌物培养结果回报后,根据细菌培养及药敏结果予以调整。必要时使用利奈唑胺、万古霉素等抗生素。密切观察患者临床症状是否改善,每 3 日检测血培养及炎症相关指标。

1.2.2 局部治疗 对于全身症状重且局部破溃流脓患者,在给予静脉抗生素控制其全身症状、在控制体温的情况下,及时行骨感染灶清除及抗生素骨水泥旷置术。

清创:抗生素应用原则如上。手术方法:待麻醉满意后,取合适体位,术区常规消毒,铺无菌单,根据确定好的手术入路,逐层切开皮肤及皮下组织,将窦道完整切除,暴露骨髓炎病灶,由浅入深彻底清除坏死组织及可疑无活性组织,以骨刀及咬骨钳、骨挫等工具将骨组织和炎性肉芽清除至出现新鲜渗血(辣

椒征阳性)^[10,11],对于难以估计病灶范围的患者,行术中冰冻活检计数中性粒细胞,以明确清创范围。双氧水及 0.9% 生理盐水彻底冲洗 2~3 次,碘伏浸泡。视病灶情况进行缝合(留置引流管)或开放切口 VSD 负压吸引(二期缝合)。

抗生素骨水泥旷置术:对于局部症状明显、清创后骨缺损范围较大者给予抗生素硫酸钙/磷酸钙骨水泥旷置术。清创原则如上,如切口状态满足一期缝合条件,则行硫酸钙/磷酸钙骨水泥旷置术(Wright Medical Group, Memphis, TN, USA)。彻底清创后更换手术衣及手术台,根据说明书制备硫酸钙/磷酸钙骨水泥复合物,万古霉素负载的浓度为 300 mg/cc。行术中 X 线透视,效果满意后,彻底止血,逐层缝合伤口,放置引流管。

1.3 观察指标及随访

患者术后继续以静脉滴注敏感抗生素治疗 3 周左右。进一步行实验室检查(WBC、NEUT%、ESR、hs-CRP 和肝功能指标)及影像学检查。在医生指导下行患肢功能锻炼,待病情稳定、各项指标恢复即可出院。出院后继续口服敏感抗生素治疗 2~4 周,并定期检测 WBC、NEUT%、ESR、hs-CRP 等指标。对于局部抗生素骨水泥旷置患者,每 8 周行 X 线检查,观察硫酸钙/磷酸钙吸收及新骨形成情况。

2 结果

2.1 治疗结果

12 例患者,平均随访 56.6 周(17 周~139 周)。病灶分泌物及血培养显示:金黄色葡萄球菌 10 例,人葡萄球菌 1 例,阴沟肠杆菌 1 例;合并重症肺脓肿患者 3 例,合并泌尿系统感染 4

表 2 12 例患者抗生素应用情况及实验室指标变化

Table 2 Changes of antibiotic application and laboratory examinations of 12 cases

Case	Intravenous antibiotics	Local antibiotics	Oral antibiotics	Pre-treatment WBC×10 ⁹ /L	Post-treatment WBC×10 ⁹ /L	Pre-treatment ESR (mm/h)	Post-treatment ESR (mm/h)	Pre-treatment hs-CRP (mg/L)	Post-treatment hs-CRP (mg/L)	Pre-treatment-NEUT%	Post-treatment-NEUT%
1	Cefazolin 15days	/	Cefdinir 14days	17.22	10.53	80	28	162	2.87	78.20%	60.90%
2	Cefazolin 15days	Norvancomycin	Oxacillin+Cefdinir 49days	21.44	5.98	94	65	283	21	81.80%	65.80%
3	Cefotiam+Linezolid 17 days		Rifampicin+Amoxicillin 14days	9.3	6.27	51	33	123	0.781	78.20%	52.80%
4	Cefazolin 19 days	Gentamicin	Rifampicin+Amoxicillin 13days	12.76	4.88	26	16	89.2	4.42	76.77%	63.70%
5	Cefazolin 20 days	Norvancomycin	Rifampicin+Fusidic acid 21days	6.26	5.25	14	27	0.809	0.809	65.00%	51.40%
6	Ceftazidime + Vancomycin +Piperacillin+Cefazolin + Oxacillin 41 days	Gentamicin	Oxacillin 14days	22.77	6.79	68	18	239	6.58	78.80%	55.80%
7	Cefazolin 21days	Gentamicin	Cefdinir 14days	10.65	9.76	13	99	1.55	34.8	67.90%	70.10%
8	Cefazolin 15days	/	Oxacillin 28days	6.02	5.45	33	19	1.67	0.789	68.40%	43.90%
9	Cefazolin + Vancomycin +Oxacillin+Cindamycin 40days	Gentamicin	Fusidic acid 28days	16.63	5.55	33	11	4.6	0.69	90.70%	52.10%
10	Cefazolin 16days	Norvancomycin	Fusidic acid 21days	4.95	11.86	12	10	0.5	0.5	37.10%	74.20%
11	Cefazolin +Vancomycin+Penicillin 17days	/	Cefdinir 14days	14	5.11	74	43	195	5.61	81.30%	49.90%
12	Cefazolin +Oxacillin 22days	/	Oxacillin 15days	15.79	6.87	42	13	34.6	4.37	88.70%	53.20%

Note: Post-treatment laboratory results represent outcomes of 3 months after treatment.

例;3 例单纯静脉抗生素治疗,3 例局部感染病灶清除+抗生素硫磷复合物局部旷置,6 例感染清除治疗;1 例行 VSD 负压吸引,二期缝合;成功治愈 11 例,治愈率 91.7%,应用抗生素种类及治疗前、后实验室指标见表 2。1 例转为慢性骨髓炎,行右股骨病灶清除术后痊愈。随访期间实验室指标均在正常范围内,影像学检查示骨缺损愈合良好,终末随访期,患者均已恢复正常肢体功能,日常活动不受影响。

2.2 重症病例分析

病例 1:患者,女,11 岁,因 " 右下肢肿胀 6 天伴呼吸困难 1

天 " 入院。胸部 CT 提示:双肺内多发密度增高影,考虑感染性病变。入院第二日出现每日午后发热,波动于 38.3℃~39.6℃,血 WBC:22.74×10⁹/L,ESR:68 mm/h,hs-CRP:120 mg/L,血培养提示:金黄色葡萄球菌。诊断为:血源性骨髓炎合并败血症、肺脓肿。在外院曾先后给予头孢他啶他唑巴坦、哌拉西林钠他唑巴坦,全身及局部症状未明显改善,我们根据药敏结果选用盐酸去甲万古霉素 400 mg,静脉滴注,每 12 小时一次治疗,输液时间大于 60 分钟,治疗 4 日后体温明显下降,但 7 日后再次复燃。复查胸腹 CT 示:双肺感染未明显控制。先后 3 次行右

股骨感染病变切开探查、清创术,术后体温短暂恢复正常后再次升高。经MDT团队会诊,根据药敏结果建议调整抗生素为苯唑西林钠0.75 g,静脉滴注,每6小时一次,3日后患者生命体征恢复正常。间断复查胸部CT示肺部病灶较前明显缩小。出院时血WBC: $6.79 \times 10^9/L$, NEUT%: 55.8 %, ESR: 33 mm/h, hs-CRP: 6.58 mg/L, ALT: 17 u/L, AST: 22 u/L, PCT < 0.2。术后4周随访,患者恢复良好,实验室检查正常。

病例2: 患者,男,13岁,因“右足疼痛肿胀伴发热6天”入院。胸部CT示:肺部脓肿形成,血常规示WBC: $39 \times 10^9/L$, NEUT: 85.5 %, hs-CRP: 132.18 mg/L。血培养:金黄色葡萄球菌,结合临床提示脓毒血症。外院行静脉滴注去甲万古霉素治疗无明显效果。入院后体温最高42℃,病情危重,经MDT团队会诊后应用苯唑西林2.0 g+克林霉素0.6 g,每6小时一次,静脉滴注治疗,并行右足清创探查病灶清除术。14日后,患者生命体征平稳,复查右小腿、右足MRI未见明显异常;胸部CT见肺部感染基本吸收。术后13周随访,患者恢复良好,实验室及影像学检查均未见异常。

3 讨论

血源性骨髓炎多由败血症引起^[12],常常诱发于局部软组织扭伤、挫伤,或皮肤破损/感染导致细菌入血。急性起病,全身中毒症状较重,如未及时治疗,则细菌蔓延全身多处脏器,累积骨组织后导致骨髓炎^[13]。骨髓炎的治疗一直是骨科领域的难点、热点。应尽早通过症状体征、血培养、实验室检查、辅助影像学检查(X线/CT/MRI/PET)等明确诊断,以便占领治疗先机^[14]。Lemans等报道了应用PET/CT诊断骨髓炎,其灵敏度高达89%^[15]。对于败血症引起的骨髓炎、肺脓肿,国外也有报道,Huang报道了1例假单胞菌引起的骨髓炎合并肺脓肿,其通过抗生素的联合应用取得了满意疗效^[16]。尽早发现并诊断血源性骨髓炎,有效应对肺脓肿等并发症,对疾病的控制转归,挽救患者生命具有重要作用。

病例中有一例患者经过静脉抗生素治疗,一年后复发,后经过外科治疗,患者痊愈。抗生素治疗方案为静脉头孢替安2.0 g,每12小时一次,静脉滴注,共3日+利奈唑胺300 mL,每12小时一次,静脉滴注,共14日,辅助口服利福平0.45 g,每24小时一次+阿莫西林0.5 g,每8小时一次,共14日,分析原因可能是抗生素并未足程、足量的应用,以及细菌耐药性的产生,并未杀灭病灶周围全部细菌,少量细菌仍残存于病灶,加之活动、劳累等诱因,引起复发。

3.1 血源性骨髓炎全身应用抗生素的选择

血源性骨髓炎治疗核心为抗生素的应用,通常临床上都会在病人入院后率先经验性使用抗生素,而后根据细菌培养及药敏结果进行调整^[17]。《2015版抗菌药物临床应用指导原则经验性用药选择》中指出对于急性血源性骨髓炎,最常见病原菌为金黄色葡萄球菌,其经验性治疗应选用针对金葡菌的抗菌药物,如一代头孢菌素。我们的经验是入院后给予最大剂量头孢唑林钠静脉滴注,应用原则为早期、规范、足量、足程^[18]。从统计结果可以看出,病例组中大部分病例在经验性应用头孢唑林钠静滴后,体温得到有效控制。然而在处理重症患者时,头孢唑林效果差强人意。

《热病-桑福德抗微生物治疗指南(46版)》中指出,对于>4月儿童-成人,MSSA感染的血源性骨髓炎患者,抗生素治疗首选苯唑西林,如出现严重过敏或毒性反应,可应用克林霉素^[19]。《2015年美国传染病学会(IDSA)成人椎体骨髓炎诊断与治疗临床实践指南》中指出,对于对苯唑西林敏感的MSSA感染,首选苯唑西林治疗^[20]。如果采用万古霉素治疗,其再次复燃率非常高,同时死亡率也会增加^[21]。

本研究中的3例合并重症脓毒血症、肺脓肿的患者,虽然提前应用了高级别的万古霉素,其中一例更是多次更换抗生素,但都出现了复发情况,往往是症状控制几天后,病情就会反复,体温骤升。在我们调整抗生素为苯唑西林后,起到了良好的效果,脓毒血症、肺脓肿和骨髓炎的症状在3~5天内得以控制,临床表现为体温恢复正常,肺部症状逐渐减轻,胸部CT显示脓肿缩小。我们应对血源性骨髓炎合并重症败血症、肺脓肿的治疗策略与指南一致,并取得满意效果。我们认为,如能在第一时间应用有效抗生素,不仅可以缩短疗程,减轻病人痛苦,同时也能避免多种抗生素频繁应用导致的细菌耐药出现。

3.2 局部抗生素骨水泥应用的优势

病例组中有3例患者,我们应用负载万古霉素硫酸钙/磷酸钙骨水泥旷置,其不仅起到了局部抗生素缓释的作用,同时也能促进新骨形成。目前,骨缺损修复材料种类繁多,大体分为两类,具有生物活性材料(如:自体骨、同种异体骨、富血小板血浆PRP、骨形态发生蛋白BMPs、羟基磷灰石HA、珊瑚等)和人工合成材料(如:硫酸钙、磷酸钙、生物活性玻璃、PMMA等)^[22]。其中多种材料的临床应用效果有待验证。就目前而言,硫酸钙/磷酸钙复合材料是比较理想的骨替代物,因为相比于自体骨,其来源更为广泛,相比于单纯硫酸钙或磷酸钙,其吸收速度与骨形成速度更加匹配,同时,其也具有可完全吸收以及负载抗生素的能力。这也是我们选择硫酸钙/磷酸钙复合物作为局部骨替代物负载万古霉素的原因。局部抗生素缓释方面,我们选择万古霉素,浓度为300 mg/cc,此浓度是我们临床应用硫酸钙等骨替代物作为抗生素负载载体不断尝试中总结出的较为合适的万古霉素负载浓度。之所以选择万古霉素,一方面,根据药敏结果,万古霉素对金黄色葡萄球菌敏感(包括MSSA、MRSA及部分阴性杆菌均可覆盖),可以有效杀灭病灶周围细菌;另一方面,即使在局部浓度较高的情况下,对机体毒性较小^[23]。虽然,在治疗骨髓炎时局部负载抗生素的选择有很多,如妥布霉素^[24,25]、庆大霉素^[26,27]等都陆续有相关报道,并取得了比较满意的疗效,但笔者认为,万古霉素具有更大的优势。

3.3 治疗关键及经验总结

第一,疾病的早期诊断,早期足量、足程经验性抗生素应用是避免败血症向骨髓炎、肺脓肿发展的关键环节,根据药敏结果对抗生素进行调整,避免细菌全身扩散,防止感染及脓肿形成,对于疾病的预后至关重要;第二,对于发展成骨髓炎的患者,积极的对症治疗,及时局部外科清创,引流非常关键。必要时通过骨替代物如负载万古霉素的硫酸钙/磷酸钙复合物的应用,不仅能够填充骨缺损,也能起到局部抗生素缓释的作用,很大程度抑制病灶周围细菌生长^[28]。硫酸钙复合物也具有骨诱导、骨传导的特性^[29],以及具有较好的生物力学强度^[30],这些因素都能促进骨髓炎病灶的清除。第三,临床医生在处理血源性骨髓

炎时,更应注重原发病灶,对于疑难病例,MDT 多学科共同努力应对,相互配合,制定出最为合理的诊疗计划,对及时控制病情发展,挽救患者生命,减轻患者痛苦和负担具有重要意义。病例组 3 例合并重症败血症、肺脓肿的患者,正是因为正确选择了苯唑西林等抗生素,才使得全身及局部感染症状得到有效控制。

综上所述,我们在临床处理血源性骨髓炎时,在做到尽早诊断,及时干预的前提下,明确致病菌,合理选用静脉抗生素,同时辅助抗生素局部缓释及填充旷置可以有效避免病情恶化,减少并发症,促进痊愈。

参考文献(References)

- [1] 张志强,张自明. 儿童血源性骨髓炎诊治进展[J]. 国际骨科学杂志, 2017, 38(3): 166-169
- [2] Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions[J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 11(2): e00084-17
- [3] Thakolkaran N, Shetty AK. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children[J]. The Ochsner journal, 2019, 19(2): 116-122
- [4] 陈志军,杨彪,张大华,等. 急性化脓性骨髓炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(25): 4876-4878
- [5] Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults [J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2019, 23 (2Suppl): 258-270
- [6] Canavese F, Corradin M, Khan A, et al. Successful treatment of chronic osteomyelitis in children with debridement, antibiotic-laden cement spacer and bone graft substitute[J]. Eur J Orthop Surg Tr, 2017, 27(2): 221-228
- [7] 侯铁英,姚亚男,刘胜男,等. 手术部位感染预防与控制研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(8): 561-564
- [8] 袁志,刘建,胡蕴玉,等. 抗感染活性骨治疗慢性血源性骨髓炎临床应用研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16(23): 1768-1770
- [9] Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy" [J]. Bone Res, 2019, 7(1): 20-37
- [10] 杜虎羽,刘君,郭志坚,等. 应用 Masquelet 技术治疗跟骨骨髓炎的临床研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(15): 1435-1437
- [11] 边俊. 79 例股骨下端创伤合并慢性骨髓炎患者的外科治疗 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(10): 1783-1785
- [12] Fernandez FF, Langendörfer M, Wirth T, et al. Treatment of septic arthritis of the hip in children and adolescents[J]. Z Orthop Unfallchir, 2013, 151(6): 596-602
- [13] Funk SS, Copley LA. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment [J]. Orthop Clin N Am, 2017, 48(2): 199-208
- [14] Glaudemans AWJM, Bosch P, Slart RHJA, et al. Diagnosing fracture-related infections: can we optimize our nuclear imaging techniques?[J]. Eur J Nucl Med Mol I, 2019, 46(8): 1583-1587
- [15] Lemans JVC, Hobbelenk MGG, IJpma FFA, et al. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in diagnosing fracture-related infections [J]. Eur J Nucl Med Mol I, 2019, 46(4): 999-1008
- [16] Huang L, Yang Z, Zhou X, et al. Burkholderia pseudomallei infection presenting with a lung abscess and osteomyelitis in an adult man A case report[J]. Medicine, 2018, 97(35): e12145
- [17] Weston A, Golan Y, Holcroft C, et al. The efficacy of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infection in patients with impaired renal function(Article) [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(11): 1533-1539
- [18] 杨帆.《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》解读[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(5): 390-393
- [19] 范洪伟,吕玮,吴东. 热病-桑福德抗微生物治疗指南(新译第 48 版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019
- [20] Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(6): e26-e46
- [21] Chang F, Peacock JE, Musher DM, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia: Recurrence and the Impact of Antibiotic Treatment in a Prospective Multicenter Study[J]. Medicine, 2003, 82(5): 333-339
- [22] de Grado GF, Keller L, Idsoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management[J]. J Tissue Eng, 2018, 9: 1-18
- [23] Christopher RR, Cross JD, Brown KV, et al. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity[J]. J Orthop Res, 2011, 29(7): 1070-1074
- [24] Andreacchio A, Alberghina F, Paonessa M, et al. Tobramycin-impregnated calcium sulfate pellets for the treatment of chronic osteomyelitis in children and adolescents [J]. J Pediatr Orthop B, 2019, 28(3): 189-195
- [25] Rajnish R K, Kumar P, Agrawal S, et al. Tobramycin-impregnated calcium sulfate pellets for the treatment of chronic osteomyelitis in children and adolescents: is the rationale of antibiotics use appropriate?[J]. J Pediatr Orthop B, 2019, 28(4): 415-416
- [26] Ferguson J, Athanasou N, Diefenbeck M, et al. Radiographic and Histological Analysis of a Synthetic Bone Graft Substitute Eluting Gentamicin in the Treatment of Chronic Osteomyelitis[J]. J Bone Joint Infect, 2019, 4(2): 76-84
- [27] van Vugt TAG, Geurts J, Arts JJ. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1-9
- [28] 武圣超,贺自克,余鹏,等. 一期坏死骨刮除结合万古霉素磷酸钙骨水泥植入治疗慢性血源性骨髓炎[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2017, 9(5): 293-298
- [29] Pffringer D, Harrasser N, Mühlhofer H, et al. Osteoinduction and -conduction through absorbable bone substitute materials based on calcium sulfate: in vivo biological behavior in a rabbit model [J]. J Mater Sci: Mater Med, 2018, 29(2): 17-25
- [30] Civinini R, Capone A, Carulli C, et al. The kinetics of remodeling of a calcium sulfate/calcium phosphate bioceramic (Article)[J]. J Mater Sci: Mater Med, 2017, 28(9): 137-141