

短篇论著

万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入治疗 22例骨科术后感染者的疗效

何勇 叶剑锋 简盛生

【摘要】目的 观察万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入治疗骨科术后感染的疗效。**方法** 选择深圳市罗湖区人民医院骨科2016年1月至2017年12月收治的22例骨科术后感染者为研究对象, 给予万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术治疗, 并对疗效进行评价。**结果** 入组患者中20例炎性组织、肉芽培养出致病菌, 2例患者未培养出致病菌。其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌占40% (8/20), 表皮葡萄球菌占30% (6/20), 肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和山羊葡萄球菌分别占15% (3/20)、10% (2/20) 和5% (1/20)。22例患者首次手术与万古霉素复合型抗菌药物骨水泥链珠植入术间隔时长16~750 d, 链珠在体内存留时长44~422 d。万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术后均定期门诊随访4~15个月, 其中感染控制者21例 (95.45%), 治愈者21例 (95.45%), 感染控制率和治愈率均为95.45% (21/22)。**结论** 万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术治疗骨科感染疗效确切, 可作为骨科术后感染治疗的首选方法。

【关键词】 万古霉素复合型抗菌药物骨水泥; 植入; 骨科术后感染; 疗效

Efficacy of vancomycin compound antibiotic bone cement implantation in the treatment of 22 cases with postoperative orthopedic infection He Yong, Ye Jianfeng, Jian Shengshen. Department of Orthopaedic Surgery, Luohu District People's Hospital, Shenzhen 518001, China
Corresponding author: He Yong, Email: springs301@163.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of vancomycin compound antibiotic bone cement implantation on treatment of postoperative orthopedic infection. **Methods** Total of 22 patients with postoperative infection in Orthopedics Department of Luohu District People's Hospital in Shenzhen City from January 2016 to December 2017 were selected. All of them were treated with the vancomycin compound antibiotic bone cement implantation, and the efficacy was evaluated. **Results** The pathogenic bacteria were cultured from the inflammatory tissue and granulation of 20 patients, among which 40% (8/20) were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 30% (6/20) were *Staphylococcus epidermidis*, 15% (3/20) were *Klebsiella pneumoniae*, 10% (2/20) were *Pseudomonas aeruginosa* and 5% (1/20) was *Staphylococcus capillaries*. The interval between the first operation of 22 patients and the implantation of vancomycin compound antimicrobial bone cement beads was 16-750 d, while the retention time of the beads in vivo was 44-422 d. All patients were followed up for 4-15 months after vancomycin compound antibiotic bone cement implantation, among whom, 21 cases (95.45%) were with infection controlled, 21 cases (95.45%) were cured, 1 case (4.55%) was not with infection controlled, and the infection control rate and cure rate were both 95.45% (21/22). **Conclusion** Vancomycin compound antibiotic bone cement implantation is effective in treatment of orthopaedic infection, it could be used as the first choice for the treatment of orthopedic postoperative infection.

【Key words】 Vancomycin compound antibiotic bone cement; Implant; Infection after orthopedic surgery; Curative effect

骨科术后感染是创伤骨科的常见问题,近年来随着交通运输业的飞速发展,创伤性骨折的发病率逐年上升,骨折手术后感染的病例也相应增加^[1]。治疗骨科术后感染的传统方法是彻底清除坏死组织、死骨并消灭死腔后抗菌药物闭式冲洗,并结合大剂量的全身抗菌药物治疗,不仅有明显的肝、肾等毒副作用,而且治愈率低,多数患者需反复多次清创,并长期接受大剂量的抗菌药物治疗,给患者身心造成极大地伤害。同时感染症状的反复发作,关节会出现僵硬、畸形等,个别患者甚至发生癌变截肢^[2-3]。因此骨科术后感染一直是临床治疗的难点。庆大霉素骨水泥植入术是治疗骨科术后感染的新疗法^[4],临床应用后疗效显著,但随着病原菌耐药性增加,单一庆大霉素骨水泥的疗效显著下降,因此需要针对病原菌耐药性采用敏感的复合型抗菌药物骨水泥以提高疗效。本研究应用万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入治疗22例骨科术后感染者,取得了较好的疗效,现报道如下。

资料与方法

一、病例资料

收集深圳市罗湖区人民医院骨科2016年1月至2017年12月收治的22例骨科术后感染者,其中男性16例、女性6例,首次手术均为骨折后内固定物植入治疗,年龄23~76岁,平均年龄(52.7 ± 11.6)岁,临床首发感染症状或体征为切口红肿、低热、皮肤坏死,渗出、关节疼痛、切口不愈合等。感染部位分别为左胫骨下段2例,左胫骨中段2例,左侧膝关节1例,右侧膝关节1例,左侧髌关节1例,右侧髌关节3例,腰椎4例,右侧桡骨远端1例,右侧肱骨中段1例,胫骨1例,右侧跟骨1例,右侧股骨中段1例,右股骨远端1例,右肘关节1例,右侧股中段1例。患者均知情同意治疗方法并签署手术知情同意书。

二、方法

1. 清创:患者均于非急性发作期进行手术,局部麻醉或全身麻醉下切开感染部位,先取出克氏针、钢板、螺丝钉等内固定物,再将坏死骨及炎性病变组织清除后,将取出的炎性组织、肉芽送检行病原菌培养及药敏试验,用双氧水、生理盐水充分冲洗创面。

2. 万古霉素复合型抗菌药物骨水泥制作:按空腔大小调节总量,按每40 g骨水泥含1.0 g 万古霉素的比例将万古霉素加入含有庆大霉素的GEMEX GEN抗菌药物骨水泥内混匀,制作大小合适的骨水泥链珠,并用5号爱惜邦作为连接器将万古霉素复合型抗菌药物骨水泥链珠固定。

3. 骨水泥植入:充分清创后,将自制的万古霉素复合型抗菌药物骨水泥链珠植入病灶内,充分冲洗后缝合切口,部分病例放置引流管负压引流。

4. 术后处理:术后监测生命体征,密切观察感染患

肢,包括感染、血运、切口渗血、运动状况,并根据切口渗出情况换药,术后48~72 h拔除负压引流管。骨水泥植入术后先经验性抗菌药物治疗,待药物敏感性试验结果出来后再给予敏感抗菌药物治疗,每周复查血常规、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),根据结果调整抗菌药物治疗时间,若上述指标恢复至正常水平,且体温正常、切口无炎症反应,可于术后12~14 d拆线。植入术后感染得到控制后取出万古霉素复合型骨水泥链珠;若感染不能控制或感染复发,则再次行骨水泥置入术。

三、感染控制和治愈标准

1. 感染控制:患者切口愈合良好,无发热、患肢无压痛、红肿、窦道、窦道流液,白细胞、中性粒细胞、CRP、ESR值均在正常范围内,X线或CT检查未见感染炎症反应及骨缺损,且3个月内无明显变化。

2. 治愈:临床感染症状、体征消失,切口愈合良好,实验室感染相关指标检查结果均在正常值范围。

四、观察指标

记录患者炎性组织、肉芽所培养出的致病菌,分析病原菌构成;患者术后均定期门诊随访,观察患者感染控制率和治愈率。

结 果

一、入组患者感染病原菌的构成

入组患者中20例炎性组织、肉芽培养出致病菌,其中主要为革兰阳性菌,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌8株(40%),表皮葡萄球菌6株(30%),山羊葡萄球菌1株(5.0%),肺炎克雷伯菌3株(15.0%),铜绿假单胞菌2株(10%)。2例患者未培养出致病菌,见表1。

二、疗效观察

22例患者首次手术与万古霉素复合型抗菌药物骨水泥链珠植入术间隔时长16~750 d,链珠在体内存留时长44~422 d,万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术后均定期门诊随访,随访时间4~15个月,感染控制21例,治愈21例(标准见方法部分),感染控制率和治愈率均为95.45%。典型病例见图1~3。

表1 22例骨科术后感染者感染病原菌的构成

病原菌	株数(%)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	8(40.0)
表皮葡萄球菌	6(30.0)
山羊葡萄球菌	1(5.0)
肺炎克雷伯菌	3(15.0)
铜绿假单胞菌	2(10.0)
合计	20(100.0)



注：A图：术前表皮红肿，B图：术后红肿消退，皮肤愈合

图1 典型患者胫腓骨感染行万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术前与术后表皮

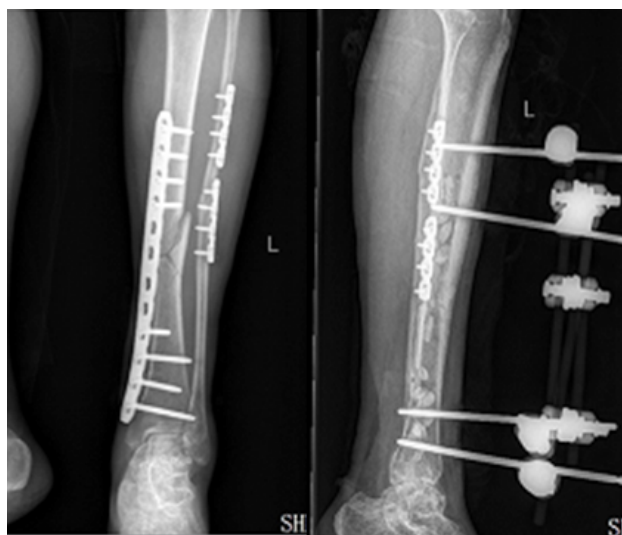


图2 典型患者左胫腓骨感染术后植入抗菌药物链珠后X平片

讨 论

手术内固定是治疗骨折常用的有效方法，而术后感染是骨科术后最常见的并发症之一，不仅影响患者的康复，还会延长住院时间，增加治疗费用。感染发生的原因主要有以下方面：一是开放性骨折患者例数增加，显著增加细菌污染的机会；同时患者多伴有严重的软组织损伤，如果医师缺乏早期处理经验，清创不彻底，手术时机及适应证选择不当均可导致骨科术后感染^[5]。二是克氏针、钢板、螺丝钉等内固定物植入后，机体免疫系统难以彻底杀灭附着的病原菌，从而发生骨科术后感染^[6]。第三是糖尿病、放疗或化疗、器官移植等导致患者免疫功能降低，易感性增加，若有潜在的感染灶则可导致感染。骨科术后发生感染后相关治疗十分棘手，

为保持感染局部有效的抗菌药物血药浓度，患者在清创手术后需全身应用大剂量的抗菌药物，但疗效较差。从Klemmt首次将庆大霉素骨水泥链珠用于慢性骨髓炎的治疗并获得成功后，抗菌药物骨水泥逐渐应用于关节置换术感染等疾病的治疗^[7]，均获得较好的效果；抗菌药物骨水泥可在感染部位准确投药，大大提高了抗菌效果。因载体骨水泥生物相容性好、局部药物浓度高、全身毒副作用小，作用时间长等优点，得到国内外临床的广泛认可^[8-9]。但随着病原菌耐药性增加，单一庆大霉素骨水泥的疗效显著下降，需与更有效的抗菌药物联用以提高疗效。

有研究显示，骨科术后感染的主要致病菌是金黄色葡萄球菌^[10-13]。本研究中22例患者炎性组织、肉芽培养中有20例患者培养出致病菌。致病菌主要为革兰阳性菌，其中

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌占40%，表皮葡萄球菌占30%；提示随着抗菌药物的不合理使用，骨科术后感染的病原菌已高度耐药菌，同时，表皮葡萄球菌可在骨或内置物表面形成一层生物膜，增加耐药性^[14]。可用于制备骨水泥的抗菌药物必须要满足抗骨感染作用强、耐高温等条件。万古霉素是对革兰阳性菌属最有效的抗菌药物之一，通过抑制细菌中磷脂和多肽的合成而抑制细胞壁的合成，从而杀灭细菌^[15-17]。近年来，临床耐药菌的药物敏感试验显示，高耐药的革兰阳性菌对万古霉素高度敏感，因此万古霉素主要用于耐青霉素金葡菌所引起的心内膜炎、肺炎及败血症等严重感染的治疗中。同时万古霉素又是速效杀菌剂，可快速渗入血管不丰富的感染部位。体外实验已证实万古霉素骨水泥释放效果和热稳定性均较好^[18]。本研究采用万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入治疗22例骨科术后感染者，植入术后感染控制率和治愈率均为95.45%，疗效良好。

万古霉素复合型抗菌药物骨水泥的优点在于可准确地作用于感染部位，且无需血液携带就可使局部药物浓度迅速达到峰值，其浓度是全身给药浓度的几十倍至100倍^[19-20]，即便感染部位缺血也不会影响疗效。而且进入血液循环的药量极少，可明显减轻抗菌药物对肝、肾的毒副作用；万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入后药物可缓慢持久释放，本研究22例患者中链珠在体内存留时间最长达422 d，可持续发挥抗菌效果。

综上所述，万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术治疗骨科术后革兰阳性菌和革兰阴性菌感染疗效确切，提示万古霉素与庆大霉素联用有协同杀菌作用，虽然入组患者中仍有1例患者未愈，但疗效仍优于单一庆大霉素骨水泥，故是治疗骨科术后感染理想的方法；此外，为达到理想的疗效，在植入前必须进行彻底清创。

参 考 文 献

- [1] 陈志城, 谢伟贤, 黄杰. 骨科术后感染中C反应蛋白和红细胞沉降率的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(7): 976-978.
- [2] Harrasser N, Gorkotte J, Obermeier A, et al. A new model of implant-related osteomyelitis in the metaphysis of rat tibiae[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2016, 17(1): 1-11.
- [3] 刘文清, 李岩, 李彦. 骨科老年患者术后医院感染危险因素分析[J].

中国矫形外科杂志, 2018, 26(24): 2250-2253.

- [4] 吴丽红, 师靓, 李刚, 等. 骨科手术患者术后医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3120-3123.
- [5] 毛璐, 张伯松, 姜璐, 等. 载万古霉素骨水泥的人体局部释放及全身药物浓度监测[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 244-246.
- [6] 方栋, 孙良业, 谢肇. 载万古霉素骨水泥间隔器治疗跟骨创伤后骨感染的疗效[J]. 中华创伤杂志, 2019, 35(2): 109-114.
- [7] Darren de SA, Cargnelli S, Catapano M, et al. Efficacy of hip arthroscopy for the management of septic arthritis: A systematic review[J]. Arthroscopy, 2015, 31(7): 1358-1370.
- [8] 刘杨, 徐佳元, 杨成林, 等. 万古霉素磷酸钙骨水泥治疗慢性骨髓炎的临床效果分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(7): 876-878.
- [9] Wu K, Wang CS, Wang QG, et al. Regression analysis of controllable factors of surgical incision complications in closed calcaneal fractures[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(6): 495.
- [10] 郭旭峰, 刘勇军, 高宏伟, 等. 万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入术疗法对骨科术后感染的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 189-192.
- [11] Ochsner PE, Hailemariam S. Histology of osteosynthes is associated bone infection[J]. Injury, 2006, 37(12): 49-58.
- [12] 黄剑, 李基民, 陈益, 等. 臀上动脉穿支螺旋桨肌皮瓣联合万古霉素骨水泥治疗骶尾部IV期压疮疗效分析[J]. 中华显微外科杂志, 2019, 42(1): 61-64.
- [13] Giavaresi G, Borsari V, Fini M, et al. Preliminary investigations on a new gentamicin and vancomycin coated PMMA nail for the treatment of bone and intramedullary infections: An experimental study in the rabbit[J]. Orthop Res, 2008, 26(6): 785-792.
- [14] 滕立初, 陈拓, 陈涤新, 等. 万古霉素骨水泥在脊柱内固定术后感染患者的临床应用[J]. 颈腰痛杂志, 2018, 39(3): 371-372.
- [15] Conway JD, Hlad LM, Bark SE. Antibiotic cement-coated plates for management of infected fractures[J]. Am J Orthop, 2015, 44(2): 49-53.
- [16] 张彦龙, 冯晨晨, 田书伟, 等. 扩髓清创联合抗生素骨水泥髓腔植入治疗髓内钉术后感染[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(9): 523-529.
- [17] 郎志刚, 袁峰, 梁玉祥, 等. 载万古霉素磷酸钙骨水泥一期植入治疗慢性骨髓炎的疗效观察[J]. 华西医学, 2017, 32(12): 1859-1862.
- [18] 甘先民, 侯悦媚, 黄乙勇, 等. 不同成分骨水泥植入对胫骨慢性骨髓炎患者的临床疗效评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(12): 2763-2766.
- [19] 于强, 田京. 抗生素骨水泥占位器在膝关节假体周围感染二期翻修中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(31): 5048-5055.
- [20] 张贵春, 郑润泉, 邹林, 等. 抗生素骨水泥联合Ilizarov技术在长骨感染性骨缺损治疗中的应用[J]. 实用骨科杂志, 2019, 25(1): 25-28, 54.

(收稿日期: 2019-06-05)

(本文编辑: 孙荣华)

何勇, 叶剑锋, 简盛生. 万古霉素复合型抗菌药物骨水泥植入治疗22例骨科术后感染者的疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2): 163-166.