

利福平联合用药配合保留假体清创治疗 人工关节置换术后早期感染及低毒性感染

李翰林¹, 童培建²

(1. 江苏省苏州市吴江区中医医院/江苏省苏州市吴江区第二人民医院, 江苏 苏州 215221;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 目的:探讨利福平联合左氧氟沙星或夫西地酸钠口服配合保留假体清创治疗人工关节置换术后早期感染及低毒性感染的临床疗效和安全性。**方法:**2007 年 10 月至 2013 年 10 月收治 19 例人工关节置换术后早期感染及低毒性感染患者。男 8 例, 女 11 例; 年龄 61 ~ 85 岁, 中位数 65 岁; 全髋关节置换术后感染 7 例, 全膝关节置换术后感染 12 例。人工关节置换术至出现感染症状或体征的时间为 3 d 至 3 个月, 中位数 18 d。对 3 例窦道形成及 4 例有急性感染表现的患者先保留假体清创, 静脉滴注围手术期未使用过的对致病菌敏感的抗生素 1 周, 然后按照药敏结果采用利福平 600 mg 联合左氧氟沙星 500 mg 口服或者利福平 600 mg 联合夫西地酸钠 500 mg 口服, 每天 1 次, 持续 6 个月。其余 12 例根据药敏结果先采用利福平联合用药治疗, 若病情控制不佳则清创保留假体, 再采用利福平联合用药。治疗结束后定期随访, 观察患者的肝肾功能、血象、血沉、C 反应蛋白、关节活动度、关节功能及关节局部状况。以临床症状和体征消失或减轻, 血沉 $< 20 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 、C 反应蛋白 $< 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或治疗后显著降低且趋于正常, 关节疼痛减轻或消失, 关节活动度良好作为治愈标准。**结果:**1 例患者治疗过程中出现假体松动, 行假体置换治疗; 其余 18 例患者完成 6 个月的治疗, 其中 4 例治疗开始后出现轻微恶心、腹泻、皮疹等表现, 但坚持用药 6 个月。所有患者均获随访, 时间 12 ~ 36 个月, 中位数 18 个月。保留假体清创后行利福平联合用药治疗的 7 例患者, 服药 6 个月后治愈。12 例先行利福平联合用药治疗的患者中, 3 例服药 6 个月后治愈; 1 例出现假体松动, 行关节置换术后治愈; 8 例感染控制不佳, 使用抗生素后疼痛缓解, 但皮温仍然升高, 行保留假体清创, 然后再采用利福平联合用药治疗, 服药 6 个月后 5 例治愈, 3 例治疗失败。**结论:**利福平联合左氧氟沙星或夫西地酸钠口服配合保留假体清创, 对于人工关节术后早期感染或低毒性感染具有较好的临床疗效和较高的安全性, 在诊断明确、适应证适宜的情况下可作为首选治疗方法。

关键词 关节成形术; 置换; 手术后并发症; 感染; 清创术; 利福平; 氧氟沙星; 夫西地酸钠

感染被认为是人工关节置换术后灾难性的并发症, 其发生率为 0.5% ~ 2%^[1-2]。感染的来源可为血源性或术中感染, 其临床治疗手段包括单纯抗生素治疗、清创保留关节假体、一期置换、二期置换、关节融合等^[3-4]。近年来, 我们采用利福平联合用药配合保留假体清创治疗人工关节置换术后早期感染及低毒性感染, 临床疗效显著, 现报告如下。

1 临床资料

本组共 19 例, 均为 2007 年 10 月至 2013 年 10 月在浙江省中医院及江苏省苏州市吴江区中医医院/江苏省苏州市吴江区第二人民医院住院治疗的患者。男 8 例, 女 11 例; 年龄 61 ~ 85 岁, 中位数 65 岁; 全髋关节置换术后感染 7 例, 全膝关节置换术后感染 12 例。人工关节置换术至出现感染症状或体征的时间为 3 d 至 3 个月, 中位数 18 d。19 例患者血沉及 C 反应蛋白均有不同程度增高, 3 例手术切口附近存在窦道并有分泌物渗出, 4 例出现急性感染的红、肿、热、

痛表现, 其余 12 例主要表现为关节持续隐痛, 休息及改变姿势疼痛不能缓解, 服用抗生素后疼痛减轻, 关节局部无压痛, 无波动感, 但皮温升高, 周围淋巴结未见明显肿大。细菌培养结果显示, 金黄色葡萄球菌感染 9 例, 凝固酶阴性葡萄球菌感染 7 例, 混合感染 2 例, 1 例未见明显细菌生长。药敏试验结果提示, 所有菌株对氨苄西林-舒巴坦、头孢噻吩、苯唑西林、青霉素、红霉素等均耐药, 18 例对万古霉素敏感、16 例对利福平敏感、14 例对夫西地酸钠敏感、12 例对左氧氟沙星敏感、10 例对复方磺胺敏感、6 例对庆大霉素敏感、5 例对克林霉素敏感, 部分菌株存在交叉耐药。19 例患者中 10 例体重指数 > 30 , 6 例合并 2 型糖尿病, 2 例有强直性脊柱炎病史, 3 例有类风湿关节炎史, 2 例有长期激素或免疫抑制剂使用史, 1 例有 23 年银屑病史。治疗前所有患者肝肾功能检查均未见异常。

2 方法

2.1 治疗方法 对 3 例窦道形成及 4 例有急性感染

表现的患者先保留假体清创,静脉滴注围手术期未使用过的对致病菌敏感的抗生素 1 周,然后按照药敏结果采用利福平 600 mg 联合左氧氟沙星 500 mg 口服或者利福平 600 mg 联合夫西地酸钠 500 mg 口服,每天 1 次,持续 6 个月。其余 12 例根据药敏结果先采用口服利福平联合用药治疗,若病情控制不佳则清创保留假体,再行利福平联合用药治疗。对于夫西地酸钠和左氧氟沙星均敏感的菌株优先采用利福平联合左氧氟沙星组合。若出现感染加重或影像学检查见假体松动则改用其他治疗方案。

2.2 疗效及安全性评定方法 治疗结束后定期随访,观察患者的肝肾功能、血象、血沉、C 反应蛋白、关节活动度、关节功能及关节局部状况。以临床感染症状和体征(如发热、局部疼痛、红肿、皮温高或窦道感染等)消失或减轻,血沉 $< 20 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 、C 反应蛋白 $< 5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 或治疗后显著降低且趋于正常,关节疼痛减轻或消失,关节活动度良好作为治愈标准。

3 结果

1 例患者治疗过程中出现假体松动,行假体置换治疗,其余 18 例患者完成 6 个月的治疗,其中 4 例治疗开始后出现轻微恶心、腹泻、皮疹等表现,但坚持用药 6 个月。所有患者均获随访,时间 12 ~ 36 个月,中位数 18 个月。保留假体清创后行利福平联合用药治疗的 7 例患者,服药 6 个月后治愈。12 例先行利福平联合用药治疗的患者中,3 例服药 6 个月后治愈;1 例出现假体松动,行关节置换术后治愈;8 例感染控制不佳,使用抗生素后疼痛缓解,但皮温仍然升高,行保留假体清创,然后再行利福平联合用药治疗,服药 6 个月后 5 例治愈,3 例治疗失败。

4 讨论

人工关节置换术后感染的易感因素包括人们公认的高龄、肥胖、糖尿病、长期使用免疫抑制剂等^[5-6]。感染一般发生在骨水泥或金属与骨组织的界面处,其中金黄色葡萄球菌感染占 35% ~ 50%,表皮葡萄球菌感染占 25% ~ 35%,厌氧菌和革兰阴性菌感染占 10% ~ 15%^[7],其中大部分葡萄球菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌^[8],这二者除对万古霉素、利福平、夫西地酸钠、氟喹诺酮类敏感外,几乎对其他所有的抗生素耐药。此类细菌常常会在假体表面形成生物被膜,其主要成分是多糖-蛋白复合物,因具有黏附性而使细菌

黏附在其内外表面,从而保护细菌难以被吞噬,常规抗生素难以透过该生物被膜达到有效杀菌浓度^[9]。

一般而言,对于确诊为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的患者宜及时使用万古霉素、去甲万古霉素或替考拉宁治疗,但药物的不良反应常常导致治疗中断。体外试验、动物模型实验表明,利福平能够作用于生物被膜,且口服吸收率高,但单独使用也常常引起耐药,故一般与其他抗生素联合使用^[10-11]。由于人工关节术后感染患者都为高龄患者,其肝肾功能均有不同程度的生理性减退,利福平作为肝药酶诱导剂主要经胆汁排泄,而具有广谱抗菌效果的左氧氟沙星是从肾脏代谢,两者合用可发挥协同抗菌作用,而且不会加重肝脏负担。但近年来随着氟喹诺酮类的大量使用,左氧氟沙星耐药报道也越来越多^[12],此时夫西地酸钠可替代左氧氟沙星与利福平联合使用。但夫西地酸钠经肝脏灭活,与利福平合用可能会对肝功能造成损害,故在致病菌对左氧氟沙星和夫西地酸钠均敏感的情况下优先选择廉价且安全的左氧氟沙星。

对人工关节置换术后感染,单纯口服利福平联合用药效果不佳,其 3 年内失败率超过 75%^[13]。Barberan 等^[14]2006 年报道采用保留假体清创配合长期口服左氧氟沙星和利福平治疗人工关节置换术后葡萄球菌感染,治愈率达 78.6%。Aboltins 等^[15]应用利福平和夫西地酸钠联合用药治疗人工关节置换术后葡萄球菌感染,同时保留假体清创,治愈率达 95%。但也有文献指出,保留假体清创配合抗生素治疗人工关节术后感染的适应证为术后感染时间少于 1 个月,假体稳定,病原体相对低毒且对口服抗生素敏感^[16]。

本组患者的治疗结果提示,利福平联合左氧氟沙星或夫西地酸钠口服配合保留假体清创,对于人工关节术后早期感染或低毒性感染具有较好的临床疗效和较高的安全性,在诊断明确、适应证适宜的情况下可作为首选治疗方法。

5 参考文献

- [1] Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infections [M]//Bisno AL, Waldvogel FA. Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 2000: 173 - 209.
- [2] Spormann C, Achermann Y, Simmen BR, et al. Treatment strategies for periprosthetic infections after primary elbow arthroplasty [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2012, 21 (8): 992 - 1000.

- [3] 陆吴超,季卫锋,马镇川. 关节镜下清创后持续灌洗联合中药口服治疗全膝关节置换术后急性期感染[J]. 中医正骨, 2015, 27(1): 51-53.
- [4] 童培建. 复杂全膝关节置换术的手术策略[J]. 中医正骨, 2013, 25(1): 3-7.
- [5] Peersman G, Laskin R, Davis J, et al. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, (392): 15-23.
- [6] Pruzansky JS, Bronson MJ, Grelsamer RP, et al. Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital[J]. J Arthroplasty, 2014, 29(2): 272-276.
- [7] Salvati EA, González Della Valle A, Masri BA, et al. The infected total hip arthroplasty[J]. Instr Course Lect, 2003, 52: 223-245.
- [8] Coiffier G, Albert JD, Arvieux C, et al. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections[J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(1): 11-17.
- [9] Goëau - Brissonnière O, Javerliat I, Koskas F, et al. Rifampin - bonded vascular grafts and postoperative infections[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(1): 134-142.
- [10] Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, et al. Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection in vivo[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(6): 2283-2287.
- [11] Gilchrist SE, Lange D, Letchford K, et al. Fusidic acid and rifampicin co-loaded PLGA nanofibers for the prevention of orthopedic implant associated infections[J]. J Control Release, 2013, 170(1): 64-73.
- [12] Nimmo GR, Bell JM, Mitchell D, et al. Antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus in Australian teaching hospitals, 1989-1999[J]. Microb Drug Resist, 2003, 9(2): 155-160.
- [13] Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A Suppl 1: S75-S80.
- [14] Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients[J]. Am J Med, 2006, 119(11): 993.e7-993.10.
- [15] Aboltins CA, Page MA, Buising KL, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid[J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(6): 586-591.
- [16] Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(Suppl 3): 93-101.

(2015-05-22 收稿 2015-06-19 修回)

(上接第 55 页)

- [3] 张建新, 林国文, 曾晓东, 等. 泉州市区少年儿童脊柱侧弯患病普查[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(4): 1-4.
- [4] 杜庆钧, 殷海东, 黄明光, 等. 顺德地区中小學生特发性脊柱侧弯患病率调查报告[J]. 岭南现代临床外科, 2010, 10(1): 52-54.
- [5] 王谊, 吴蓓茸, 林野. 温州市中小學生脊柱侧弯患病率调查[J]. 中医正骨, 2013, 25(4): 25-27.
- [6] 余文, 张永刚, 郑国权, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者术前肺功能影响因素分析及临床意义[J]. 脊柱外科杂志, 2014, 12(2): 81-86.
- [7] Dobbs MB, Lenke LG, Kim YJ, et al. Selective posterior thoracic fusions for adolescent idiopathic scoliosis: comparison of hooks versus pedicle screws[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(20): 2400-2404.
- [8] Lenke LG, Kuklo TR, Ondra S, et al. Rationale behind the current state-of-the-art treatment of scoliosis (in the pedicle screw era)[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(10): 1051-1054.
- [9] Min K, Sdzuy C, Farshad M. Posterior correction of thoracic adolescent idiopathic scoliosis with pedicle screw instrumentation: results of 48 patients with minimal 10-year follow-up[J]. Eur Spine J, 2013, 22(2): 345-354.
- [10] Senaran H, Shah SA, Gabos PG, et al. Difficult thoracic pedicle screw placement in adolescent idiopathic scoliosis[J]. J Spinal Disord Tech, 2008, 21(3): 187-191.
- [11] 张国华, 张顾议, 吴启明. 选择性胸段侧凸矫正并增强腰段侧凸自行矫正能力以治疗 Lenke 1C 或 2C 型特发性脊柱侧凸畸形[J]. 中华骨科杂志, 2008, 28(3): 182-186.
- [12] 张国华, 林建中, 陈鸿昌, 等. 杠杆力矫正法治疗重度僵硬的脊柱侧凸畸形[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(1): 43-48.
- [13] Suk SI, Lee SM, Chung ER, et al. Selective thoracic fusion with segmental pedicle screw fixation in the treatment of thoracic idiopathic scoliosis: more than 5-year follow-up[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(14): 1602-1609.
- [14] 张鹏, 刘国辉, 杨述华, 等. 后路选择性内固定矫形治疗青少年特发性脊柱侧凸[J]. 临床骨科杂志, 2009(2): 133-136.
- [15] 田纲, 沈茂荣, 梁伟国, 等. 脊柱调衡手法治疗退变性脊柱侧凸 38 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(9): 39-40.

(2014-12-05 收稿 2015-02-01 修回)