

替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术 治疗革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损

刘兵, 马翔宇, 杨超, 解冰, 周大鹏

(中国人民解放军北部战区总医院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要 目的:探讨替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损的临床疗效与安全性。方法:2017 年 2 月至 2019 年 2 月收治 14 例革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损患者。男 8 例,女 6 例。年龄 27~69 岁,中位数 45.5 岁。原始胫骨损伤包括开放性骨折 9 例、闭合性骨折 5 例。初次骨折固定方式包括髓内钉固定 6 例、接骨板固定 5 例、外固定架固定 3 例。骨折至本次手术时间 4~15 个月,中位数 10 个月。均伴有窦道形成、皮肤软组织缺损或骨外露。均不合并精神疾病、代谢性骨病、严重营养不良以及其他部位骨折。窦道分泌物细菌培养结果,大肠埃希菌 4 例、铜绿假单胞菌 3 例、阴沟肠杆菌 3 例、鲍曼不动杆菌 2 例、肺炎克雷伯菌 2 例。采用替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗,第 1 阶段手术行清创、替加环素骨水泥涂层髓内钉固定及骨缺损部位抗生素骨水泥填充,第 2 阶段手术取出骨水泥并以自体髂骨松质骨、皮质骨混合骨水泥移植。随访观察感染控制、骨愈合及并发症发生情况,采用 Johner - Wruhs 胫骨干骨折疗效评价标准评价临床疗效。结果:清创后胫骨干骨缺损长度(5.2 ± 1.2)cm,细菌培养结果均为阴性。第 1 阶段手术后,感染均得到控制。所有患者均获得随访,随访时间 12~24 个月,中位数 18 个月。骨缺损均骨性愈合,愈合时间 4.5~9 个月,中位数 5.5 个月。末次随访时,根据 Johner - Wruhs 胫骨干骨折疗效评价标准,优 8 例、良 4 例、中 2 例。2 例患者第 1 阶段手术后出现切口皮缘组织部分坏死,经换药处理后切口均顺利愈合。3 例患者出现踝关节前方踇长伸肌螺钉刺激症状,取出内固定后症状均消失;均无感染复发、内固定失效等并发症发生。结论:替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损,能有效控制感染,有利于骨折愈合和患肢功能恢复,且安全性高。

关键词 胫骨骨折;感染;骨缺损;膜诱导技术;抗菌药;替加环素;骨水泥;革兰氏阴性杆菌

胫骨干感染性骨缺损多由严重创伤、手术感染或骨髓炎引起,是临床中的棘手问题^[1]。Masquelet 膜诱导技术为感染性骨缺损的治疗提供了一种新方法^[2]。感染得到控制是诱导膜形成的前提,而随着革兰氏阴性杆菌逐渐成为国内骨折内固定术后感染的主要病原菌,如何对革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损进行感染控制和骨缺损修复成为临床上的难题^[3-4]。局部应用抗生素预防和治疗骨折内固定术后感染疗效显著^[5-7],而针对局部应用抗生素治疗骨折内固定术后革兰氏阴性杆菌感染的报道较少。替加环素是一种新型广谱抗生素,是革兰氏阴性杆菌的敏感抗生素。2017 年 2 月至 2019 年 2 月,我们采用替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗革兰氏阴性杆菌所致感染性胫骨干骨缺损 14 例,现报告如下。

1 临床资料

本组 14 例,均为在中国人民解放军北部战区总

医院住院治疗的革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损患者。男 8 例,女 6 例。年龄 27~69 岁,中位数 45.5 岁。原始胫骨损伤:开放性骨折 9 例,闭合性骨折 5 例。初次骨折固定方式:髓内钉固定 6 例,接骨板固定 5 例,外固定架固定 3 例。骨折至本次手术时间 4~15 个月,中位数 10 个月。均伴有窦道形成、皮肤软组织缺损或骨外露。均不合并精神疾病、代谢性骨病、严重营养不良以及其他部位骨折。窦道分泌物细菌培养结果:大肠埃希菌 4 例,铜绿假单胞菌 3 例,阴沟肠杆菌 3 例,鲍曼不动杆菌 2 例,肺炎克雷伯菌 2 例。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 术前准备 行胫骨 CT 扫描及三维重建,确定所需髓内钉长度及直径,选择大小合适的髓内钉以备。

2.1.2 第 1 阶段手术 采用全身麻醉,患者仰卧位。经原手术切口切开,完整切除感染窦道,取出原有内固定物,切除感染及坏死组织,并于感染与正常组织

交界处切除部分正常组织,再用扩髓工具清理胫骨髓腔。然后以生理盐水、双氧水和稀释的聚维酮碘溶液反复交替冲洗。清创结束后测量胫骨干骨缺损长度,并取多个部位创面组织进行细菌培养。清创的同时,另一组手术人员准备替加环素骨水泥涂层髓内钉:在超净工作台中,将 200 mg 替加环素(意大利 Patheon Italia S. p. A 公司产品)加至 40 g 聚甲基丙烯酸甲酯颗粒粉剂(德国 Heraeus 公司产品)中,充分混合,再加入甲基丙烯酸甲酯单体(德国 Heraeus 公司产品),再次混合均匀并充分搅拌;将流体状抗生素骨水泥混合物注入直径与术中所用最大型号扩髓铰刀直径相同的胸腔闭式引流硅胶导管(山东福瑞达公司产品)中,将连接好的胫骨 META 髓内钉(英国 Smith & Nephew 公司产品)插入硅胶导管中,放置 10 ~ 15 min 直至骨水泥完全凝固,取出以备。取髌骨下方 2 ~ 3 cm 纵形切口,开口器于胫骨平台前缘钻孔。复位胫骨干,恢复胫骨正常长度、力线,经胫骨平台前缘开口插入抗生素骨水泥涂层髓内钉,并于胫骨近端和远端打入锁定螺钉固定。骨缺损部位使用抗生素骨水泥混合物进行填充,填充过程中用生理盐水对发热骨水泥降温。根据软组织缺损情况采用直接缝合、游离或局部皮瓣覆盖等方式修复软组织。术后静脉滴注替加环素治疗 2 周,再常规口服左氧氟沙星等抗生素 4 周。

2.1.3 第 2 阶段手术 于第 1 阶段手术后 6 ~ 8 周,确保感染已控制、软组织已愈合后进行第 2 阶段手术。沿原切口切开软组织,可见骨缺损处骨水泥周围形成膜结构(诱导膜)。小心纵行切开诱导膜,骨凿击碎骨水泥并取出。用从一侧髌骨内侧获得的松质骨、皮质骨混合骨水泥填充骨缺损区,并充分压实,仔细缝合诱导膜。如内固定稳定性较差,以 3.5 mm 直型锁定加压接骨板(美国 DePuy Synthes 公司产品)辅助固定骨折。术后常规静脉滴注抗生素 48 h。每隔 48 ~ 72 h 检查 1 次切口。术后 12 d 拆线。术后 6 周内指导患者被动活动患肢邻近关节,严禁患肢负重。术后 6 周复查 X 线片,根据骨折愈合情况决定部分负重的时间。

2.2 疗效及安全性评价方法 随访观察感染控制、骨愈合及并发症发生情况,采用 Johner - Wruhs 胫骨干骨折疗效评价标准^[8]评价临床疗效。

3 结 果

本组 14 例患者,清创后胫骨干骨缺损长度

(5.2 ± 1.2) cm,细菌培养结果均为阴性。第 1 阶段手术后,感染均控制。所有患者均获随访,随访时间 12 ~ 24 个月,中位数 18 个月。骨缺损均骨性愈合,愈合时间 4.5 ~ 9 个月,中位数 5.5 个月。末次随访时,根据 Johner - Wruhs 胫骨干骨折疗效评价标准:优 8 例,良 4 例,中 2 例。2 例患者第 1 阶段手术后出现切口皮缘组织部分坏死,经换药处理后切口均顺利愈合。3 例患者出现踝关节前方踇长伸肌螺钉激惹症状,取出内固定后症状均消失。均无感染复发、内固定失效等并发症发生。典型病例图片见图 1。

4 讨 论

耐药性革兰氏阴性杆菌所致的慢性骨髓炎已成为临床中面临的难题^[9]。研究表明,50% 的革兰氏阴性杆菌对第 1、2 代头孢菌素类抗生素耐药,30% 对第 3、4 代头孢菌素类抗生素耐药,而对碳青霉烯类抗生素耐药的菌株也被广泛报道^[10]。替加环素是一种甘氨酸四环素类新型广谱抗生素,其作用机制是与细菌核糖体 30 s 亚基的 A 位点结合,抑制蛋白质合成,从而抑制细菌增殖。替加环素对鲍曼不动杆菌等多种革兰氏阴性杆菌具有较强的抗菌能力,同时具有良好的热稳定性和低致敏性,且能够从骨水泥中缓慢释放^[11-12]。

治疗革兰氏阴性杆菌所致感染性骨缺损首先应控制感染,除彻底清创外,感染部位局部应用敏感抗生素也是控制感染的重要手段。研究表明,对于局部感染,局部应用抗生素的效果要显著优于全身应用抗生素^[13]。Amerstorfer 等^[14-15]将抗生素骨水泥链珠植入髓腔中治疗髓腔感染,取得了良好的临床疗效。然而,抗生素骨水泥链珠不能为骨折或骨缺损部位提供任何稳定性支持,而纤维组织的长入使其难以取出,因而限制了其在膜诱导技术中的应用。Ohtsuka 等^[16]采用抗生素骨水泥棒治疗胫骨髓内钉内固定术后感染性骨髓炎,取得了良好的疗效。Yu 等^[17-18]应用抗生素水泥涂层锁定接骨板作为临时固定治疗下肢长骨感染性骨缺损,临床效果显著。Woon 等^[19]应用骨水泥涂层髓内钉重建无菌性骨缺损获得了满意的结果。随着技术的进步,抗生素骨水泥涂层髓内钉技术逐渐被应用到感染性骨缺损和长骨骨髓炎的治疗中^[20-21]。我们采用抗生素骨水泥涂层髓内钉治疗胫骨干感染性骨缺损,既能为胫骨干提供足够的稳定性支持,又能在局部提供高浓度的抗生素控制感染^[22]。



图1 左胫骨干骨折革兰氏阴性杆菌感染治疗前后图片

临床上对长度 ≥ 4 cm 的胫骨干骨缺损,常采用带血管蒂的腓骨移植和 Ilizarov 骨搬运技术^[23]。带血管蒂腓骨移植对显微外科技术要求高,手术难度大,且并发症较多。Ilizarov 骨搬运技术是治疗感染性骨缺损的有效方法,但其装配繁琐,术后针道感染、肌肉挛缩和关节僵硬等并发症的发生率较高,患者接受度较低^[24-25]。Masquelet 膜诱导技术是一种新型骨重建技术,临床上常用于治疗大段骨缺损^[26-27]。该

技术治疗骨缺损分 2 个阶段进行:第 1 阶段手术进行清创、固定以及骨水泥填充;第 2 阶段手术在骨缺损处形成膜结构后,取出骨水泥,以自体髂骨松质骨、皮质骨混合骨水泥进行移植^[28-29]。膜诱导技术操作简单、适应证相对广泛、临床疗效确切,已被广泛应用于创伤、恶性肿瘤切除及慢性骨髓炎清创等导致的骨缺损^[30]。

采用替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱

患者,男,47 岁,车祸致左胫骨干中段横形骨折,行接骨板内固定。术后 6 个月发生感染,在手术切口处形成窦道,骨外露,经长时间非手术治疗无效。清创后,胫骨干骨缺损长度约 7 cm。采用替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗,并以 3.5 mm 直型锁定加压接骨板辅助固定骨折。术后 4 个月植骨初步愈合,术后 18 个月患肢功能恢复良好

导技术治疗革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损具有以下优点:①局部缓释高浓度抗生素,控制感染效果好,不良反应小;②固定强度高,可有效稳定骨缺损断端、恢复胫骨长度和力线;③填充骨缺损,减少植骨量及对供区的影响。然而,该方法也存在一些不足:①随着骨水泥涂层内抗生素释放完毕,骨水泥成为体内异物,存在感染复发的可能;②骨水泥涂层髓内钉结合锁定加压接骨板固定,会导致髓内钉取出困难,且取出过程中骨水泥可能脱落于髓腔中。

本组患者的治疗结果显示,替加环素骨水泥涂层髓内钉固定结合膜诱导技术治疗革兰氏阴性杆菌所致胫骨干感染性骨缺损,能有效控制感染,有利于骨折愈合和患肢功能恢复,且安全性高。

参考文献

- [1] KANAKARIS N, GUDIPATI S, TOSOUNIDIS T, et al. The treatment of intramedullary osteomyelitis of the femur and tibia using the reamer – irrigator – aspirator system and antibiotic cement rods[J]. Bone Joint J, 2014, 96 – B(6): 783 – 788.
- [2] 李树源,周琦石,陈超,等. 诱导膜技术与骨搬运技术治疗胫骨创伤性骨髓炎的疗效比较[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(1): 17 – 21.
- [3] 范磊,韩兴超,李晓彬,等. 骨科创面感染病原学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(6): 641 – 643.
- [4] WANG J B, YIN Q D, GU S J, et al. Induced membrane technique in the treatment of infectious bone defect: a clinical analysis[J]. OrthopTraumatol Surg Res, 2019, 105(3): 535 – 539.
- [5] QIU X S, CHENG B, CHEN Y X, et al. Coating the plate with antibiotic cement to treat early infection after fracture fixation with retention of the implants: a technical note[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 360.
- [6] DE MEO D, CALOGERO V, ARE L, et al. Antibiotic – loaded hydrogel coating to reduce early postsurgical infections in aseptic hip revision surgery: a retrospective, matched case – control study[J]. Microorganisms, 2020, 8(4): 571.
- [7] SKOVDAL S M, JØRGENSEN N P, PETERSEN E, et al. Ultra-dense polymer brush coating reduces Staphylococcus epidermidis biofilms on medical implants and improves antibiotic treatment outcome[J]. Acta Biomater, 2018, 76: 46 – 55.
- [8] 刘志雄. 骨科常用诊断分类方法和功能结果评定标准[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2005: 296 – 297.
- [9] KOUTSERIMPAS C, SAMONIS G, PLATAKI M N, et al. Multidrug – resistant Gram – negative osteomyelitis: a 10 – year study[J]. G Chir, 2018, 34(5): 284 – 290.
- [10] CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing standards: twentyfourth informational supplement: M100 – S24[S]. Wayne: Clinical And Laboratory Standards Institute, 2014: 203 – 204.
- [11] ALTUN S, KOCAK T Z, ALTUN B, et al. Growing OXA – 23 type strains among carbapenem – resistant Acinetobacter baumannii and tigecycline as an alternate combination therapy[J]. Turk J Med Sci, 2016, 46(6): 1894 – 1899.
- [12] NICHOL T, SMITH T J, TOWNSEND R, et al. Analysis of linezolid and tigecycline as candidates for local prophylaxis via antibiotic – loaded bone cement[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 410 – 416.
- [13] BEALS R K, BRYANT R E. The treatment of chronic open osteomyelitis of the tibia in adults[J]. Clin Orthop Relat Res, 2005(433): 212 – 217.
- [14] AMERSTORFER F, FISCHERAUER S, SADOOGHI P, et al. Superficial vancomycin coating of bone cement in orthopedic revision surgery: a safe technique to enhance local antibiotic concentrations[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(5): 1618 – 1624.
- [15] PENN – BARWELL J G, MURRAY C K, WENKE J C. Local antibiotic delivery by a bioabsorbable gel is superior to PMMA bead depot in reducing infection in an open fracture model[J]. J Orthop Trauma, 2014, 28(6): 370 – 375.
- [16] OHTSUKA H, YOKOYAMA K, HIGASHI K, et al. Use of antibiotic – impregnated bone cement nail to treat septic nonunion after open tibial fracture[J]. J Trauma, 2002, 52(2): 364 – 366.
- [17] YU X, WU H, LI J, et al. Antibiotic cement – coated locking plate as a temporary internal fixator for femoral osteomyelitis defects[J]. Int Orthop, 2017, 41(9): 1851 – 1857.
- [18] MALIZOS K, BLAETH M, DANITA A, et al. Fast – resorbable antibiotic – loaded hydrogel coating to reduce post – surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial[J]. J Orthop Traumatol, 2017, 18(2): 159 – 169.
- [19] WOON C Y L, CHONG K W, WONG M K, et al. Induced membranes—a staged technique of bone – grafting for segmental bone loss: a report of two cases and a literature review[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(1): 196 – 201.
- [20] WASKO M K, BORENS O. Antibiotic cement nail for the treatment of posttraumatic intramedullary infections of the tibia: midterm results in 10 cases[J]. Injury, 2013, 44(8): 1057 – 1060.