

• 临床研究 •

病灶清除结合载抗生素磷酸钙治疗儿童急性血源性骨髓炎

田永福 李阳阳 卢博 刘继权 郭建刚

【摘要】 **目的** 探讨病灶清除结合载抗生素磷酸钙植入治疗儿童急性血源性骨髓炎的临床疗效。**方法** 回顾性分析2015年6月至2019年2月治疗的33例急性血源性骨髓炎患者临床资料,其中男20例,女13例,年龄2~16岁,平均 (10.2 ± 3.5) 岁;胫骨骨髓炎10例,腓骨骨髓炎4例,股骨骨髓炎15例,肱骨骨髓炎1例,跟骨骨髓炎2例,骶骨骨髓炎1例。所有患者均行骨质开窗病灶清除结合载抗生素磷酸钙人工骨植入治疗。比较患者术前及术后4周的白细胞、血小板、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP),患肢功能恢复情况,患肢骨髓炎治愈情况。**结果** 33例患者随访12~42个月,平均 (18.2 ± 5.6) 个月。2例股骨骨髓炎、胫骨骨髓炎累及骺线的患者患肢分别较对侧长1.1 cm、1.3 cm,行走未见明显跛行。1例患者胫骨远端病变术后出现病理性骨折,给予石膏固定后骨折愈合。1例跟骨感染及1例股骨感染患者术后复发,经再次病灶清除后感染控制。患者术前及术后4周的白细胞、血小板、ESR及CRP有统计学差异($P < 0.05$),患肢功能恢复良好,骨髓炎临床治愈率达93.9%。**结论** 病灶清除结合载抗生素磷酸钙植入治疗儿童急性血源性骨髓炎,能较快缓解患者炎症反应,改善患肢功能,提高骨髓炎治愈率。

【关键词】 病灶清除;磷酸钙;血源性骨髓炎

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2020.06.009

Lesion clearance combined with antibiotic-loaded calcium phosphate for treatment of acute hematopoietic osteomyelitis in children TIAN Yongfu, LI Yangyang, LU Bo, LIU Jiquan, GUO Jiangang. Department of Osteomyelitis, Luoyang Orthopedic Hospital of Henan province (Orthopedic Hospital of Henan Province), Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Guo Jiangang E-mail: 157774919@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical efficacy of lesion clearance combined with antibiotic-loaded calcium phosphate for treatment of acute hematopoietic osteomyelitis in children. **Methods** From June 2015 to February 2019, the clinical data of 33 patients (20 boys and 13 girls) with acute hematopoietic osteomyelitis were retrospectively analyzed. Their ages ranged from 2 to 16 years old, with an average of 10.2 ± 3.5 years old. There were 10 cases of tibia osteomyelitis, 4 cases of fibula osteomyelitis, 15 cases of femur osteomyelitis, 1 case of humerus osteomyelitis, 2 cases of calcaneus osteomyelitis and 1 case of sacrum osteomyelitis. All patients were treated with bone fenestration and lesion clearance, and implanted with antibiotic-loaded calcium phosphate cement. The count of white blood cells and platelets, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), functional recovery and osteomyelitis cure rate of the limb were compared between before surgery and 4 weeks postoperatively. **Results** The average follow-up was 18.2 ± 5.6 (range, 12 to 42) months. One case of femur osteomyelitis and one case of tibia osteomyelitis involving epiphyseal line had limbs 1.1 and 1.3 cm longer than the opposite side, respectively, but without noticeable limp. One patient had a pathological fracture of the distal tibia after surgery, and treated with a cast until fracture union. Infection recurrence were found in 1 case of calcaneus and 1 case of femur osteomyelitis, and both received a second operation to clear the lesions. There were significantly statistical differences in terms of the count of white blood cells and platelets, ESR and CRP (all $P < 0.05$) between before surgery and 4 weeks postoperatively. The function of all affected limbs was improved after treatment. The overall clinical cure rate was 93.9%. **Conclusion** Lesion clearance combined with antibiotic-loaded calcium phosphate for treatment of acute hematopoietic osteomyelitis in children could quickly alleviate the inflammatory response in patients and improve the limb function and the cure rate of osteomyelitis.

【Key words】 Lesion clearance; Calcium phosphate; Hematopoietic osteomyelitis

作者单位: 450000, 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)
骨髓炎科

通信作者: 郭建刚 E-mail: 157774919@qq.com

急性血源性骨髓炎起病急,进展快,早期未及时诊治,易出现骨质破坏,刺激骨髓,以及邻近关节感染等问题。如疾病进一步发展可形成慢性骨髓炎,

出现节段性死骨、病理性骨折、肢体不等长等并发症^[1]。因此,急性血源性骨髓炎的早期诊断及治疗至关重要^[2-3]。为提高急性血源性骨髓炎的诊治疗效,2015年6月至2019年2月,本科室对传统的“开窗置管冲洗引流”治疗方法进行改进,采用“开窗病灶清除结合载敏感抗生素磷酸钙植入”治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

急性血源性骨髓炎患者共33例纳入研究,男性20例,女性13例,年龄为2~16岁,平均(10.2±3.5)岁。其中胫骨骨髓炎10例(中上段4例,中下段6例),腓骨骨髓炎4例(中上段1例,中下段3例),股骨骨髓炎15例(中上段1例,中下段13例,全段1例),肱骨骨髓炎中上段1例,跟骨骨髓炎2例,骶骨骨髓炎1例。患者细菌培养结果显示:金黄色葡萄球菌25例,其中12例为耐甲氧西林金葡菌(MRSA),表皮葡萄球菌6例,链球菌2例。诱发因素为呼吸道感染18例(扁桃体感染15例,肺炎3例),扭伤史3例。无明诱因12例。伴脓毒血症者5例。患者家属对治疗方案均知情同意,自愿选择病灶清除结合载抗生素磷酸钙植入治疗。

1.2 治疗方法

入院后常规行X线、MRI检查。患肢碘伏消毒后铺巾,在CT定位下穿刺,穿刺针负压逐层穿刺抽吸至骨皮质,将穿刺液进行细菌培养及革兰染色涂片检查。穿刺液为脓液者明确骨髓炎诊断,穿刺无脓液者给予活检针穿刺活检并送病理,然后经穿刺通道置入引流管,接负压引流器引流,减轻局部及全身的炎症反应。穿刺术后给予静脉用药抗感染治疗,为彻底清除病灶做准备。

结合患肢X线片和MRI检查确定患肢病灶清除范围,保护周围骨膜及骨质血运的情况下,彻底清除肌间脓肿,纵行骨质开窗清除髓腔内脓液、炎性肉芽组织及病变骨质,清除的病变组织送病理检查及细菌培养。碘伏浸泡术区10 min后以生理盐水冲洗伤口,根据病灶清除后髓腔容积大小,取自固化磷酸钙粉末、固化液及万古霉素混合(每5 g自固化磷酸钙配0.5 g万古霉素),将自固化磷酸钙粉末与万古霉

素充分调匀,加入固化液,待调和物由稀变稠,置入模板中制成直径约3 mm的椭圆形颗粒。将固化的载万古霉素自固化磷酸钙颗粒植入开窗骨质髓腔内,填充至与该处骨皮质相平,伤口内置入引流管,切口一期闭合。对邻近关节反应性积液明显者,术中直接置入引流管,术后引流液小于20 mL时拔管。

1.3 术后治疗及康复

患者术后静脉应用抗生素2周,口服抗生素4周。告知患者术后行患肢主动肌肉收缩锻炼、关节屈伸活动。治疗过程中定期复查血常规、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)及肝肾功能。下肢佩戴支具,术后4周扶床逐渐负重锻炼。

1.4 疗效评定

参照吴同申等^[4]报道的疗效标准进行如下评价。①治愈。全身情况良好,体温正常,食欲好,ECR正常;局部无脓肿或窦道,无红、肿、热、痛等炎症表现;X线摄片显示无新增死骨、死腔及包壳,无脓性分泌物,骨愈合良好;起床活动1年或参加工作半年后仍能保持上述3项情况。②复发。未达到上述治愈标准中的任何一项即判定为复发。

1.5 统计学方法

应用统计学软件SPSS 22.0进行分析,数据以均数±标准差表示,对本组病例术前及术后4周白细胞、血小板、ESR、CRP采用配对t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

33例患者随访12~42个月,平均(18.2±5.6)个月。术后1周患肢肿痛逐渐消失,2周切口愈合拆线,邻近关节肿胀消退,无屈伸活动受限。术后1个月复查X线平片,示开窗植骨区域人工骨被逐渐吸收成骨,开窗区域修复缩小。患者术前及术后4周白细胞计数、血小板计数、ECR及CRP比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。2例股骨骨髓炎、胫骨骨髓炎累及骺线的患者患肢较对侧分别长1.1 cm、1.3 cm,行走未见明显跛行;1例患者胫骨远端病变术后出现病理性骨折,给予石膏固定后骨折愈合;1例跟骨及1例股骨感染复发,经再次清创抗感染治疗后控制。一期临床治愈31例,治愈率达93.9%。典型病例影像学资料见图1。

表1 手术前后白细胞计数、血小板计数、ESR、CRP测定值比较

	白细胞计数/个·L ⁻¹	血小板计数/个·L ⁻¹	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹
术前	9.9×10 ⁹ ±2.5×10 ⁹	337.2×10 ⁹ ±95.2×10 ⁹	55.8±23.2	61.1±24.3
术后4周	6.1×10 ⁹ ±1.4×10 ⁹	293.2×10 ⁹ ±45.3×10 ⁹	21.1±10.0	4.1±1.4
t值	8.077	2.529	10.771	13.414
P值	<0.001	0.017	<0.001	<0.001



图 1 患儿,女,13岁,感冒后出现右大腿肿痛伴高热 10 d,诊断为右股骨急性血源性骨髓炎、细菌性肺炎,行右股骨开窗彻底病灶清除结合载抗生素磷酸钙植入治疗 a. 术前 X 线正侧位片示右股骨髓腔密度稍增高,皮质稍增厚 b. 术前右大腿 CT 影像示软组织肿胀,局部骨膜反应,髓腔密度增高 c. 术前右大腿 MRI 影像示软组织肿胀,股骨髓内及肌间隙脓肿形成,炎症范围累及股骨远端骨髓 d. 术后 1 个月 X 线片示股骨开窗区域连续性良好,髓内植骨颗粒填充 e. 术后 1 个月 MRI 影像示右大腿原病变区域 T2 呈中低信号,T1 呈低信号改变 f~h. 术后 3 个月、12 个月、22 个月 X 线片示人工植骨颗粒逐渐吸收,开窗区域骨质修复,髓腔逐渐通畅

3 讨论

血源性骨髓炎按病程可分为急性(小于 2 周)、亚急性(2 周~3 个月)和慢性(大于 3 个月)^[5]。引起急性血源性骨髓炎最常见的病原菌为金黄色葡萄

球菌^[6]。此病多发于儿童长骨干骺端,常因扁桃体炎、肺炎及外伤伤口感染等所致菌血症或脓毒血症引起,可导致骨坏死及局部软组织内脓肿形成,邻近关节引起反应性关节积液或感染,患肢关节部位肿

痛、关节活动受限等^[2,7]。

急性血源性骨髓炎除采用有效抗生素治疗外,应尽早实施病灶清理^[1,8]。MRSA感染时,疾病进展快,易引起脓毒血症,患肢感染组织水肿引起张力增高,尤应注意尽早清理病灶,并警惕骨筋膜室综合征及患肢静脉血栓等。

治疗通常采用钻孔减压或开窗减压冲洗引流术。但术后冲洗会增加出血和伤口渗液,以及出现管道堵塞,患儿常难配合治疗,需加强引流管护理,增加了护理工作量,常导致灌洗治疗中断或提前拔管结束局部治疗^[9]。减压引流手术仅能促进髓腔内脓液排出,Annen等^[10]报道,急性血源性肋骨骨髓炎患者切除区域病理切片中发现坏死骨髓和死骨,这为手术清理髓腔提供了依据。对于急性骨髓炎患者,如果早期清除髓腔病变不彻底,则为转成慢性骨髓炎埋下隐患。本研究中均采用开窗清除髓腔内病变组织,目的在于预防其复发或转为慢性骨髓炎。

可吸收自固化磷酸钙具有填充骨质缺损及诱导骨愈合作用,在骨折患者中使用后取得较好的临床疗效^[11]。磷酸钙在人体骨骼脱脂骨中的含量为51.04%^[12],其作为抗生素载体具有以下优势:①具有良好的生物相容性及骨传导性^[13];②可逐渐降解吸收从而缓释抗生素,通过人工骨颗粒间隙诱导成骨^[14];③对所载抗生素无不良影响^[15]。应用自固化磷酸钙可克服聚甲基丙烯酸甲酯无法骨性愈合的不足^[16],可简化置管冲洗治疗带来的护理繁琐^[9],可避免封闭负压吸引材料需多次更换^[17]等问题。本研究中行一期开窗彻底清除病灶,即清除肌间内、骨膜下和髓腔内脓液,同时清除髓内炎性肉芽组织及病变骨质,有利于局部及全身炎症反应的迅速缓解,可阻止病变对骨质血运的进展性破坏。治疗后患者局部肿痛较快消退,ESR、CRP等持续降低,减轻炎症对骨骼的刺激,降低对患肢发育的影响。载抗生素的磷酸钙颗粒具有缓释抗生素、颗粒缝隙促进毛细血管长入、诱导成骨、修复骨质、填充残腔、减少出血、降低复发等优点,临床治愈率达93.9%。手术时应注意,开窗区域需根据病变长度选择,分节段开窗可降低病理性骨折的风险,有利于术后早期进行肌肉锻炼和关节屈伸活动,降低转为慢性骨髓炎及患肢致残等相关并发症的可能,减少手术次数,缩短治疗周期,减轻护理工作量,值得临床应用。然而对于儿童应注意感染对骨骼发育的影响,需定期随访,必要时需给予治疗干预等。

参考文献

[1] McNeil JC, Vallejo JG, Kok EY, et al. Clinical and

microbiologic variables predictive of orthopedic complications following staphylococcus aureus acute hematogenous osteoarticular infections in children [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(11): 1955-1961.

- [2] Thakolkaran N, Shetty AK. Acute hematogenous osteomyelitis in children [J]. Ochsner J, 2019, 19(2): 116-122.
- [3] Chiappini E, Mastrangelo G, Lazzeri S. A case of acute osteomyelitis: an update on diagnosis and treatment [J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(6): 539.
- [4] 吴同申, 孟娟, 张磊, 等. 碘附灌洗治疗慢性骨髓炎的效果 [J]. 齐鲁医学杂志, 2004, 19(5): 418-419.
- [5] Riise ØR, Kirkhus E, Handeland KS, et al. Childhood osteomyelitis: incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study [J]. BMC Pediatr, 2008, 8: 45.
- [6] 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.
- [7] Iliadis AD, Ramachandran M. Paediatric bone and joint infection [J]. EFORT Open Rev, 2017, 2(1): 7-12.
- [8] Tuason DA, Gheen T, Sun D, et al. Clinical and laboratory parameters associated with multiple surgeries in children with acute hematogenous osteomyelitis [J]. J Pediatr Orthop, 2014, 34(5): 565-570.
- [9] 田永福, 裴飞舟, 程卫东, 等. 定量匀速敏感抗生素局部泵入治疗慢性骨髓炎 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2): 45-47.
- [10] Annen MJ, Johnston MJ, Gormley JP, et al. Acute hematogenous osteomyelitis presenting as a "cold" rib in a child [J]. World J Nucl Med, 2017, 16(2): 160-162.
- [11] 罗亚平, 汤峰, 管志海. 梭型自固化磷酸钙人工骨植骨结合锁定钢板内固定治疗跟骨关节内骨折 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2019, 16(5): 72-74.
- [12] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学 [M]. 第4版. 北京: 人民军医出版社, 2012: 18-19.
- [13] Ogose A, Kondo N, Umezu H, et al. Histological assessment in grafts of highly purified beta-tricalcium phosphate (OSferion) in human bones [J]. Biomaterials, 2006, 27(8): 1542-1549.
- [14] Wyskida K, Wajda J, Klein D, et al. Nutrient intake assessed with Diet History Questionnaire II, in relation to long-term calcium-phosphate control in hemodialysis patients with end-stage renal failure [J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(2): 217-224.
- [15] 王文, 蔡锦方. 抗生素在骨髓炎治疗中的局部应用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(17): 1328-1330.
- [16] 郭良煜, 郭卫春. 磷酸钙骨水泥在骨修复应用研究的新进展 [J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(2): 157-160.
- [17] 宋宝健, 王强, 冯伟, 等. 持续冲洗结合负压封闭引流治疗儿童急性血源性骨髓炎 [J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(3): 238-241.

(收稿:2020-07-01)

(本文编辑:杨晓娟)