

慢性骨髓炎诊治研究进展

李超 张永红 王栋

摘要 近年来,慢性骨髓炎发病率较高,其主要发生于四肢骨,若未能及时诊断和治疗,可能造成不良后果。目前,慢性骨髓炎的研究取得许多新成果,但其诊断主要依赖于影像学检查、实验室检查和临床症状,病理学检查依然是诊断金标准。在早期诊断基础上,及时应用敏感抗生素和手术干预对于慢性骨髓炎的治疗具有重要意义。该文通过对慢性骨髓炎诊治研究进展进行综述,以期改善诊治规范性,提高慢性骨髓炎治愈率。

关键词 慢性骨髓炎;诊断;治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2024.04.002

慢性骨髓炎是慢性骨感染疾病,可累及骨与周围软组织,多在持续感染数月甚至数年时发生,通常继发于被忽视或治疗不彻底的血源性骨髓炎,也是开放性骨折及骨折手术后常见并发症。慢性骨髓炎病情复杂,易复发,治疗成本高,对患者生活质量和医疗保健系统产生重大影响,成为外科医生面临的一大挑战^[1]。本文通过查阅文献,就慢性骨髓炎的诊断和治疗进行综述,以提高临床医生对此病的认识,为及时诊断和治疗提供参考。

1 临床诊断

早期诊断是及时治疗的前提,慢性骨髓炎的诊断主要根据临床症状、实验室检查及影像学表现综合判断,而组织病理学检查依旧是诊断的金标准。

1.1 临床表现和实验室检查

慢性骨髓炎的临床表现通常比较隐匿,不易被早期发现。对于创伤后骨折内固定手术以及关节置换手术的患者,要特别留意慢性骨髓炎的发生^[2]。患者常见症状为局部疼痛、皮肤红肿、皮温升高及脓性分泌物渗出,急性发作期可有发热,若炎症不能得到有效控制,感染会进一步加重,可形成窦道并发生骨坏死^[3]。

实验室检查的主要指标有白细胞计数、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR),以及一些炎性指标,如白细胞介素(IL)-6、

肿瘤坏死因子(TNF)- α 等。

白细胞计数作为临床最常用的炎性指标,具有检测快速、灵敏度高、成本低廉等优点。CRP是感染的早期指标,当有细菌感染时,CRP水平会异常升高,而在感染得到有效控制后明显下降。研究显示,CRP在预测炎症严重程度及监测疾病转归方面具有重要作用^[4]。ESR作为另一炎性标志物,通常在慢性骨髓炎发生后24~48 h内升高,经有效治疗后在数周至数月下降,并逐渐恢复正常^[5]。PCT的变化较为迅速,在感染后几小时内即可在血清中检测到,在24 h内达到峰值,如果治疗足够有效,其水平每天下降约50%^[6]。Jiang等^[7]研究发现,联合使用CRP、ESR、PCT、IL-6、TNF- α 对诊断慢性骨髓炎具有重要价值。叶方等^[8]的研究也发现,IL-6、TNF- α 、ESR的检测对于诊断慢性骨髓炎具有重要价值。除上述实验室检查外,赵文慧等^[9]发现中性粒细胞与淋巴细胞的比值也与慢性骨髓炎的诊断密切相关。有研究显示,联合使用ESR、CC修饰趋化因子(CCL)11、骨形态发生蛋白(BMP)-2能有效提高对慢性骨髓炎的诊断^[10]。当然,这些指标均不能单独用于慢性骨髓炎的诊断,还需结合其他检查综合考虑。

1.2 影像学检查

X线摄片是慢性骨髓炎常用的影像学检查方法,其典型特征是不均匀骨硬化及死骨形成,还可能包括软组织肿胀、骨质减少、皮质丢失、骨质破坏和骨膜反应^[11]。不过,X线检查对于早期慢性骨髓炎的敏感度较低。

CT检查的主要作用是检测死骨和确定骨破坏

基金项目:国家自然科学基金(82172439)

作者单位:030001 山西太原,山西医科大学(李超);030001 山西太原,山西医科大学第二医院骨科(李超、张永红、王栋)

通信作者:张永红 E-mail: yzhzy@139.com

范围,这些在X线片上可能被周围的硬化所掩盖。CT检查的不足是软组织对比度降低和存在电离辐射。超声检查对于确定积液或周围软组织异常有很大帮助,且有助于诊断以及进行抽吸、引流治疗或组织活检。

磁共振成像(MRI)检查在慢性骨髓炎的诊断中具有明显优势,其具有多方位、多参数、软组织对比度高、无骨伪影等特点。当怀疑慢性骨髓炎时,MRI检查是灵敏度和特异性较高的影像学检查。MRI检查能够精确描绘骨受累程度,死骨为低信号非增强病灶,包壳为所有序列上的低信号增厚皮质^[12]。MRI检查也存在一些不足,包括禁忌证较多、易受到植入物伪影影响、对钙化病变的特异性较差。

随着核医学的不断发展,¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射计算机断层显像(PET)/CT越来越多地应用于慢性骨髓炎的诊断。与白细胞闪烁扫描不同,感染中¹⁸F-FDG的积累并不依赖于白细胞迁移,而主要与参与炎症反应细胞的糖酵解活性有关。与放射性标记的白细胞闪烁扫描相比,¹⁸F-FDG PET/CT具有耗时短、分辨率高以及使用低剂量CT等优势^[13]。近期指南建议,在骨髓炎中可使用^{99m}Tc-抗粒细胞单光子发射计算机断层成像(SPECT)/CT作为¹⁸F-FDG PET/CT的补充或替代^[14]。虽然^{99m}Tc-抗粒细胞SPECT/CT对慢性骨髓炎具有较高的诊断准确性,但由于资源要求、可用性和辐射暴露等限制,应保留在以下情况时使用:标准诊断方法无法确定诊断、由于技术原因或患者特定禁忌证而无法行其他检查^[15]。

1.3 病理学检查

慢性细菌性骨髓炎的组织病理学特征包括新骨形成,其特征在于骨边界存在成骨细胞、伴有巨噬细胞的骨坏死、伴有肉芽组织发育的骨髓和软组织纤维化、以浆细胞为主的慢性炎症浸润以及少量中性粒细胞。用标准微生物培养方法处理的活检或化脓标本可用于分离和鉴定致病微生物,这对于诊断慢性骨髓炎同样具有重要意义^[16]。

2 治疗

慢性骨髓炎的治疗原则为尽可能地彻底清除病灶、摘除死骨、清除增生的瘢痕和肉芽组织、消灭死腔、改善局部血液循环。

2.1 抗生素治疗

抗生素治疗在慢性骨髓炎治疗中具有不可或

缺的作用,包括全身性抗生素治疗和局部抗生素治疗。

临床医生应根据细菌培养及药敏结果,早期、足量地使用敏感抗生素,在没有细菌培养结果或细菌培养阴性的情况下,应经验性使用抗生素。由于抗生素扩散到骨组织中比较困难,在慢性骨髓炎治疗中,抗生素通常通过静脉给药,以期达到最高可能的血浆浓度和组织渗透^[17]。慢性骨髓炎的抗生素治疗通常至少6周,然而短期治疗(4~6周或更短)已被提议作为替代方案,但尚未达成明确共识。口服抗生素治疗的作用目前仍存在争议。口服抗生素或短期肠外治疗后口服抗生素是慢性骨髓炎的潜在管理选择,口服抗生素可作为单纯肠外治疗的替代方案^[18]。此外,利福平通常被认为是慢性骨髓炎的一种预防性治疗选择,特别是当感染由金黄色葡萄球菌引起时^[19]。然而,这种观点尚缺乏明确证据。

除全身应用抗生素外,局部抗生素释放系统对于慢性骨髓炎的治疗也十分重要。目前,临床应用较广泛的是聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥和硫酸钙抗生素释放系统^[20],聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥由于不可降解,通常需要进行二次手术取出,而硫酸钙则不存在该问题。近年来随着生物材料研究的进一步发展,聚合物基材料因具有良好的性能和生物降解性被选为新型抗生素释放系统,并取得较高成功率^[21]。此外,生物活性玻璃也是治疗慢性骨髓炎的一种选择,其不仅可抑制细菌生长,还可诱导新骨形成^[22],但此类应用尚未得到深入研究。

2.2 手术治疗

手术治疗的重点是彻底清创和修复骨缺损。彻底清创在慢性骨髓炎治疗中至关重要,清创内容包括炎性组织、窦道、瘢痕组织、感染肉芽组织、髓腔脓肿、硬化骨、死骨等。关于清创范围,既往研究认为要清除至健康骨组织出现点状出血为止。但也有学者认为,对待感染骨应像对待肿瘤一样,切除至健康骨5 mm以上^[23]。目前多数研究认为,扩大清创范围是必要的,应尽可能地清除感染和疑似感染骨组织以及周围的软组织^[24]。对于由骨折行内固定或外固定术导致的慢性骨髓炎,要去除植入物,对于需要维持骨稳定的患者,则要更换植入物,其原因在于植入物存在时无法进行有效、彻底地清创^[25]。

彻底清创术后往往存在或大或小的骨缺损, 由于此时不能保证感染被完全控制, 不宜行一期植骨, 而残留的骨缺损则需要严格消除, 这就需要使用抗生素释放系统暂时填补骨缺损, 待感染得到有效控制后再进行下一步治疗。对于较小的骨缺损, 通常采取自体骨移植, 自体骨具有较好的骨诱导作用, 且不会出现排异反应。而对于大段骨缺损, 目前常用 Ilizarov 技术和 Masquelet 技术。Ilizarov 技术通过牵拉组织再生原理, 不仅能修复骨缺损, 还能促进周围组织生长。何焕弟等^[26]的研究发现, 采用 Ilizarov 技术治疗股骨慢性骨髓炎骨缺损具有较好效果。Ilizarov 技术修复大段骨缺损有很大的优势, 但治疗时间较长, 可能出现钉道感染等并发症, 且长期佩戴外固定架不利于患者的日常生活。Masquelet 技术是在骨缺损处植入骨水泥, 之后会在骨缺损表面形成诱导膜, 其具有丰富的毛细血管, 为骨骼重建创造了有利条件。黄健等^[27]的回顾性研究显示, Masquelet 技术能够有效治疗骨髓炎所致的大段骨缺损。但也有研究认为, 该技术对骨缺损要求较高, 在畸形矫正方面的效果较差^[28]。一项对 Masquelet 技术与 Ilizarov 技术修复感染引起的骨缺损的 meta 研究显示, Ilizarov 技术的软组织相关并发症发生率较高, 而 Masquelet 技术的骨相关并发症更为常见; 对于骨缺损大于 6 cm 并伴复合组织缺损的患者, Ilizarov 技术是更有效的保肢策略, 可以达到满意的骨修复和功能恢复结果^[29]。

2.3 其他治疗

一项临床研究表明, 高压氧治疗对抗生素耐药性骨髓炎患者有明显疗效, 能够改善局部缺血缺氧状态^[30]。有研究将噬菌体疗法作为治疗骨和关节感染的新型疗法。

3 结语

目前, 对慢性骨髓炎主要根据临床表现、实验室检查、影像学检查并结合病史综合分析后诊断。未来的研究热点可能集中于寻找方便、准确的慢性骨髓炎诊断检测方法或指标以及简单有效的治疗方法^[31]。在开放性骨折、骨折内固定术后及存在其他危险因素时, 要特别注意慢性骨髓炎的发生。尽早诊断和及时干预可能显著提高慢性骨髓炎治愈率, 缩短病程, 减轻患者负担。随着科学技术不断进步, 慢性骨髓炎的诊治会有重大突破, 使此类患者受益。

参考文献

- [1] Wu ZQ, Zeng DL, Yao JL, et al. Research progress on diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis[J]. *Chin Med Sci J*, 2019, 34(3): 211-220.
- [2] Subramanyam KN, Mundargi AV, Prabhu MV, et al. Surgical management of chronic osteomyelitis: organisms, recurrence and treatment outcome[J]. *Chin J Traumatol*, 2023, 26(4): 228-235.
- [3] Felice JR, Herranz PG, Casado AM, et al. Chronic recurrent osteomyelitis: a diagnostic and therapeutic challenge[J]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 2017, 61(1): 35-42.
- [4] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 754.
- [5] 李娜, 林凯. 六神祛腐汤外敷联合先锋霉素珠链治疗手部慢性骨髓炎疗效及对疼痛评分及血清 CRP、ESR、NF- κ B 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(4): 417-420.
- [6] Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, et al. Procalcitonin: a promising tool or just another overhyped test?[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(3): 332-337.
- [7] Jiang N, Qin CH, Hou YL, et al. Serum TNF- α , erythrocyte sedimentation rate and IL-6 are more valuable biomarkers for assisted diagnosis of extremity chronic osteomyelitis[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(8): 597-605.
- [8] 叶方, 黄淑明, 叶积飞, 等. TNF- α 与 ESR 和 IL-6 对慢性骨髓炎的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(3): 439-443.
- [9] 赵文慧, 徐冬祥, 安仲武, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、肿瘤坏死因子 α 和 C 反应蛋白对慢性骨髓炎的诊断价值[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(6): 708-712.
- [10] 杨全元, 郭氧, 穆臣会, 等. 慢性骨髓炎感染病原菌及 ESR、CCL11、BMP-2 的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(1): 77-80.
- [11] Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(4): 395-402.
- [12] Salman R, McGraw M, Naffaa L. Chronic osteomyelitis of long bones: imaging pearls and pitfalls in pediatrics[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2022, 43(1): 88-96.
- [13] Casali M, Lauri C, Altini C, et al. State of the art of 18F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation[J]. *Clin Transl Imaging*, 2021, 9(4): 299-339.
- [14] Glaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 957-970.
- [15] Plate A, Weichselbaumer V, Schüpbach R, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-antigranulocyte SPECT/CT in patients with osteomyelitis and orthopaedic device-related infections: a retrospective analysis[J]. *Inter J Infect Dis*, 2020, 91: 79-86.
- [16] Urish KL, Cassat JE. Staphylococcus aureus osteomyelitis: bone, bugs, and surgery[J]. *Infect Immun*, 2020, 88(7): e00932-19.
- [17] Fantoni M, Taccari F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,

- 2019, 23(2): 258-270.
- [18] Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: a systematic review[J]. Am J Med, 2022, 135(3): 369-379.
- [19] Besal R, Adamić P, Beović B, et al. Systemic antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis in adults: a narrative review[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(6): 944.
- [20] Samelis PV, Papagrigorakis E, Sameli E, et al. Current concepts on the application, pharmacokinetics and complications of antibiotic-loaded cement spacers in the treatment of prosthetic joint infections[J]. Cureus, 2022, 14(1): e20968.
- [21] 伊力哈木·麦提阿卜杜拉, 黄晓夏, 李璐遥, 等. 聚合物基抗生素缓释载体治疗慢性骨髓炎 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(22): 3597-3602.
- [22] Ziegenhain F, Neuhaus V, Pape HC. Bioactive glass in the treatment of chronic osteomyelitis: a valid option? [J]. OTA Int, 2021, 4(Suppl 3): e105(1-4).
- [23] 化昊天, 王新卫, 张磊, 等. 慢性骨髓炎的诊疗研究进展 [J]. 中国骨与关节杂志, 2022, 11(2): 132-136.
- [24] 谢肇. 对骨感染控制瓶颈问题的思考 [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(9): 519-522.
- [25] Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(5): 572-578.
- [26] 何焕弟, 丁芳, 李建平, 等. 两种骨搬运技术对股骨慢性骨髓炎骨缺损的治疗效果 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(17): 2674-2677.
- [27] 黄健, 李坚, 连霄, 等. Masquelet 技术治疗胫骨慢性骨髓炎合并骨缺损的疗效分析 [J]. 中华全科医学, 2022, 20(10): 1682-1684.
- [28] 芮菲, 卜凡玉, 张樱严, 等. Masquelet 技术治疗骨缺损时体内制作与体外制作骨水泥间隔的疗效比较 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(8): 674-680.
- [29] Liu K, Shi L, Liu Y, et al. Ilizarov bone transport versus Masquelet technique for the treatment of bone defects caused by infection: a meta-analysis [J]. Asian J Surg, 2023, 46(12): 6109-6111.
- [30] Goerger E, Honnorat E, Savini H, et al. Anti-infective therapy without antimicrobials: apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy [J]. IDCases, 2016, 6: 60-64.
- [31] Chen J, Wang X, Li J, et al. Research status and hotspots of chronic osteomyelitis: a bibliometric and visualized analysis [J]. Orthop Surg, 2022, 14(12): 3378-3389.

(收稿日期: 2024-01-29)

(本文编辑: 杨晓娟)

• 敬告读者 •

近期有不法分子仿制冒充本刊网站, 诱骗作者在虚假网站上进行投稿, 然后骗取钱财。为此, 本刊特声明如下:

1. 本刊官方网站为: <http://gjgkx.paperopen.com>, 其他地址的网站均为虚假钓鱼网站, 请读者、作者仔细甄别!
2. 本刊唯一官方投稿邮箱为 intjorthop@163.com。

《国际骨科学杂志》编辑部