

· 技术创新 ·

载药硫酸钙富血小板血浆治疗股骨慢性骨髓炎[△]

王朝辉¹, 王碾栓², 詹晓欢¹, 高峻青^{1*}

(1. 佛山市中医院修复重建外科, 广东佛山 528000; 2. 佛山禅城高新区医院骨科, 广东佛山 528000)

摘要: [目的] 介绍载药硫酸钙富血小板血浆治疗 Cierny-Mader III 型股骨中下段慢性骨髓炎的手术技巧和初步临床效果。[方法] 2017 年 1 月—2020 年 6 月, 对 15 例 Cierny-Mader III 型股骨中下段慢性骨髓炎的患者, 一期予高速钻头沿感染皮质骨边缘散在钻孔, 摆锯、薄骨刀进行局部开窗, 予咬骨钳清除硬化骨质、脓腔、炎性肉芽肿, 予生理盐水、安尔碘反复冲洗。予钻头打通感染骨段远端闭锁髓腔, 放置负压封闭引流。二期沿原切口暴露骨缺损区, 制备载药硫酸钙颗粒, 将颗粒状硫酸钙与 PRP 混合, 填塞股骨感染骨段髓腔, 放置引流。[结果] 所有患者均顺利完成手术, 术中无血管、神经损伤等严重并发症。所有患者均获随访, 随访时间平均 (26.1±6.3) 个月, 末次随访时, 患肢疼痛 VAS 评分和 HSS 膝关节评分均显著改善 ($P<0.05$)。影像检查见感染部位成骨良好。[结论] 在开窗扩髓引流的基础上, 载药硫酸钙富血小板血浆可有效治疗 Cierny-Mader III 型股骨中下段慢性骨髓炎。

关键词: 股骨, 慢性骨髓炎, 载药硫酸钙, 富血小板血浆

中图分类号: R681.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 09-0839-04

Antibiotic-loaded calcium sulfate combined with platelet-rich plasma for chronic osteomyelitis of the distal femur // WANG Zhao-hui¹, WANG Nian-shuan², ZHANG Xiao-huan¹, GAO Jun-qing¹. 1. Department of Reparative and Reconstructive Surgery, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China; 2. Department of Orthopedics, Foshan Chancheng High-tech Area Hospital, Foshan 528000, China

Abstract: [Objective] To introduce the surgical technique and preliminary clinical results of antibiotic-loaded calcium sulfate combined with platelet-rich plasma for treatment of chronic osteomyelitis of the distal femur. [Methods] From January 2017 to June 2020, 15 patients received abovementioned therapy for Cierny-Mader type III chronic osteomyelitis in the distal femur. In the first-stage operation, the cortical bone margin over the infected lesion were drilled with a high-speed drill, fenestrated with a thin osteotome, debrided to remove all the sclerosing bone, abscess and inflammatory tissue, and rinsed with normal saline and Entiodine repeatedly. The proximal and distal medullary cavities were opened by gradual drill bits, and negative-pressure closed drainage was placed. A week later, the second-stage operation was conducted through the original incision. After debridement, sensitive antibiotics loaded calcium sulfate particles were prepared, then mixed with PRP to fill the medullary cavity with drainage placed. [Results] All patients had operations successfully completed with no vascular nerve injury and other serious complications. All patients were followed up for an average of (26.1±6.3) months. At the last follow-up the pain VAS score and HSS knee score of the affected limb were significantly improved ($P<0.05$). The images showed good osteogenesis at the lesion site. [Conclusion] This antibiotic-loaded calcium sulfate combined with platelet-rich plasma does effectively treat chronic osteomyelitis of the distal femur.

Key words: femur, chronic osteomyelitis, antibiotic-loaded calcium sulfate, platelet-rich plasma

股骨慢性骨髓炎多继发于创伤, 植入物的不当应用, 或长期的血行感染, 以死骨或瘻道的低级别炎症为特征, 临床治疗较为棘手^[1]。Cierny-Mader III 型骨髓炎, 其受累程度较局限, 多采用不切除节段骨的

局部清创, 结合自体骨、同种异体骨或合成生物材料移植进行骨重建^[2]。自体骨移植仍是骨修复的金标准, 但供骨区病变和数量不足限制了其在骨修复中的应用。同种异体骨移植也可提供机械稳定性, 但也存

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.14

[△]基金项目: 广东省科学技术厅项目 (编号: 2020B1111150001); 佛山市重点领域科技攻关项目 (编号: 2020001006106); 佛山市科技创新项目 (编号: 2020001005776)

作者简介: 王朝辉, 副主任医师, 研究方向: 修复重建外科、创伤骨科, (电话) 15919074701, (电子信箱) fsszyxfjwk@163.com

* 通信作者: 高峻青, (电话) 13902803577, (电子信箱) gao-7950@163.com

在免疫排斥、传染性感染等局限性，因而合成生物材料越来越受重视^[3, 4]。硫酸钙作为最常见的生物可降解材料，具有潜在的骨传导性能，同时克服了抗生素载体不可降解的缺点，被广泛用于慢性骨髓炎的治疗^[5, 6]。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 作为骨传导材料的添加剂是一种有吸引力的选择，可延长骨支架降解时间，显著改善骨的固结、成熟和骨密度^[7]。近年来，硫酸钙、PRP 在骨缺损修复中发挥重要作用，但关于硫酸钙和 PRP 在长骨缺损修复中的联合应用仍较少，且多应用于胫骨。鉴于此，2017年1月起，本科在局部扩创的基础上，采用载药硫酸钙富血小板血浆治疗 Cierny-Mader III 型股骨中下段慢性骨髓炎，可有效控制骨感染，修复骨缺损，现将手术技术与初步效果报告如下。

1 手术技术

1.1 术前准备

入院完善血常规、血沉、C-反应蛋白相关检查，拍摄患肢股骨全长正侧位 X 线片，行患肢股骨 CT 扫描、MRI 检查 (图 1a)，记录患肢 VAS 评分和膝关节活动度。

1.2 麻醉和体位

取侧卧位，采用腰麻，消毒铺巾后在大腿近端上无菌气囊止血带。

1.3 手术操作

初期手术：首先进行窦口或溃疡的清除，取股骨中下段外侧切口 (其中 1 例窦道及脓腔在内侧，取股骨中下段内侧切口)，根据 CT、MRI 判断感染范围，决定切口长度，对骨区周围坏死的软组织和纤维化瘢痕组织进行广泛的清创，充分暴露受感染的骨质。予高速钻头、2.0 克氏针沿感染皮质骨边缘散在钻孔，摆锯、薄骨刀进行“矩形”局部开窗 (图 1b)，避免过度切除危及稳定性。开窗后，骨髓炎区域暴露，多个位点采集标本进行细菌培养，予咬骨钳清除硬化骨质、脓腔、炎性肉芽肿，予生理盐水、安尔碘反复冲洗。予钻头打通感染骨段远近端闭锁髓腔，逐渐增大磨钻型号，行股骨远近端扩髓 (图 1c)，予生理盐水反复冲洗，在股骨中远端留下空腔。松开止血带彻底止血后，予负压海绵 (适肤态，广东泓志生物科技有限公司) 填塞于骨缺损区，引流管于切口周围皮肤穿出，逐层缝合深筋膜、皮下组织、皮肤。

初期手术 1 周后，于二次术前 30 min 制备 PRP，抽取患者静脉血 100 ml，加入枸橼酸钠 10

ml，管装后放入离心机 (由山东威高集团医用高分子制品股份有限公司生产)，以 1 500 g 离心 10 min。离心后，容器中离心产物由底部至顶部分为 3 层，分别为红层 (富含红细胞，比重为 1.1)、白层 (包括血小板和白细胞，比重为 1.1)、黄层 (充满血浆，比重为 1.0)。弃掉下层的红细胞，其余部分再以 1 500 g 离心 10 min，离心后，下层为血小板和白细胞沉积层，上层为透明的血浆层。去除上层后，最终获得约 10 ml 的 PRP。在摇摆仪上进行自体 PRP 摇摆，使离心后聚积的血小板不凝固。

二次手术：沿原切口暴露“槽状”缺损区，取出负压海绵，安尔碘浸泡缺损区 5 min，予脉冲冲洗生理盐水 3 L，测量骨缺损区的长度、宽度、深度，估计所需硫酸钙的剂量。以万古霉素 0.5 g (希腊 VI-ANEX S.A.(PLANT C)公司) + 庆大霉素 2 ml (广州白云山天心制药股份有限公司) + 硫酸钙 5 ml (英国 Biocomposites 公司) 的比例制备载药硫酸钙，根据黏稠度加入 0.5~1 ml 生理盐水 (其中 2 例患者细菌培养提示有铜绿假单胞菌感染，且对亚胺培南敏感，予亚胺培南 1 g + 硫酸钙 5 ml 的比例制备载药硫酸钙)。用刮刀将膏体涂在模具上，静置 10~15 min，制备成颗粒状。将颗粒状硫酸钙与 PRP 混合，填塞股骨感染骨段远近端髓腔和骨缺损区 (图 1d)，放置引流管，逐层缝合深筋膜、皮下组织、皮肤。术后行患肢股骨 X 线片检查 (图 1e)，在标准正位和侧位 X 线片上测量骨缺损的长度、宽度、深度，并估算最初骨缺损体积 (缺损体积=长度×宽度×深度)^[8]。

1.4 术后处理

术后 72 h 或引流量 < 30 ml 拔除引流管，术后早期应用广谱抗生素，细菌培养结果出来后，更改敏感抗生素，静脉使用抗生素 2 周，继续口服抗生素 2 周。术后每天进行伤口换药护理，若伤口无菌性渗液增多，则加强换药护理；若引流不畅，必要时予 50 ml 注射器穿刺引流。

康复训练方面，术后 3 d 内，以主动进行股四头肌等长收缩、平卧直腿抬高为主，配合口服非甾体类抗炎镇痛药，适当增加屈膝、屈髋关节主动活动；术后 3 d~1 周内，视伤口愈合情况，逐渐过渡至床边坐位下，练习屈伸膝关节活动。力量恢复后，可理疗师辅助下扶拐在床边练习站立，并在病房内支具保护下不负重行走。术后 1 周，增大膝关节屈伸活动幅度，缓慢增加肢体负重量。术后 4 周内应基本恢复原有膝关节活动度，支具保护下，肢体负重至少在 6 成以上，术后 6 周可移除拐杖，支具保护下全负重行走，

术后8周可拆除支具保护,恢复正常行走功能。术后定期行X线片检查(图1f),在末次随访时,用同样的方法估算骨缺损体积,并计算新骨生成率[新骨生成率=最初骨缺损体积-末次随访骨缺损体积/最初骨缺损体积]。

2 临床资料

2.1 一般资料

2017年1月—2020年6月,对15例Cierny-Mader III型股骨中下段慢性骨髓炎的患者行载药硫酸钙富血小板血浆治疗,其中男9例,女6例;左侧6例,右侧9例;年龄32~58岁,平均(47.5±7.3)岁。8例为血源性感染,7例为创伤术后感染。术前白细胞计数(9.9±2.2)×10⁹/L,血沉(22.9±7.3)mm/h,C-反应蛋白(14.8±4.6)mg/L。9例患者提示有细菌感染,金黄色葡萄球菌7例,铜绿假单胞菌2例。本研究获医院伦理委员会批准(编号:MR-44-

21-010733),所有患者均知情同意。

2.2 初步结果

所有患者均顺利完成手术,术中无血管、神经损伤等严重并发症。术后5例患者无菌性渗液增多,3例通过加强换药,2例通过穿刺引流后症状消失。

所有患者随访(26.1±6.3)个月。后期随访中,有1例患者术后3个月感染复发,再次扩创后继予硫酸钙、PRP填充骨缺损区,感染无复发;有1例患者长距离步行后伴有中度疼痛。患者伤口愈合时间平均(23.1±7.5)d。患肢疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)由术前(4.5±1.2)分显著减少至末次随访(0.9±1.1)分($P<0.001$),膝关节活动度较术前(115.7±5.3)°增加至末次随访时(116.5±4.9)°,差异无统计学意义($P>0.05$)。特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)膝关节评分^[9]由术前(78.7±5.5)分显著增加至末次随访时(88.3±6.2)分($P<0.001$)。影像检查见感染部位成骨良好,新骨平均形成率为93.7%。典型病例见图1。



图1 患者,男,50岁,右大腿疼痛40余年,加重10个月入院 1a:术前MRI显示右股骨中下段局限型骨髓炎 1b:“矩形”局部开窗 1c:磨钻行股骨远近端扩髓 1d:1周后,行载药硫酸钙富血小板血浆填充骨缺损区 1e:术后X线片显示骨缺损区已完全填充 1f:术后3年骨缺损区成骨良好,新骨形成率达97% 1g,1h:术后3年外观照,膝关节功能恢复良好,HSS评分93分

3 讨论

慢性骨髓炎由于治疗时间长、预后差,一直是困扰骨科手术领域的难题^[10]。对于Cierny-Mader III型慢性骨髓炎,在局部彻底清创的基础上,不仅需要骨

缺损的重建,还需要有效和长期的感染控制^[11]。全身使用抗生素往往不足以根除感染,有时效果甚微。随着以硫酸钙为代表的合成生物可降解材料的推广与应用,为慢性骨髓炎的治疗提供了更多的选择。

硫酸钙是一种新型的局部抗生素载体,具有稳定的抗生素释放曲线,在6~8周内局部维持高于最低抑菌浓度的抗生素水平,局部浓度比静脉给药产生的抗生素浓度高100~1000倍,足以穿透细菌生物膜^[2]。此外,硫酸钙的微观结构与松质骨相似,被吸收后形成网状结构,具有骨传导、骨诱导作用^[12, 13]。Zhou等^[14]使用局部清创术联合载药硫酸钙治疗42例Cierny-Mader III型胫骨骨髓炎患者,感染缓解率达88.4%,但也有17例患者胫骨形态未能恢复至初始形态。尽管硫酸钙具有很高的价值,但它被认为是一种脆弱骨支架,3个月就会降解,术后仍有5%~14%的骨折风险^[8, 15]。富血小板血浆是一种由自体血液制成的纤维蛋白胶,含有多种生物活性细胞因子,在促进骨和软组织愈合方面起着关键作用^[16, 17]。PRP与自体骨或骨替代品联合应用,可使移植物的成熟度显著提高,提高移植骨的完整性^[17]。硫酸钙、PRP联合应用多用于口腔科,并取得了良好的疗效,但在长骨修复中的报道极少。

本组患者,在一期行股骨开窗,扩髓、负压封闭引流的基础上,二期采用载药硫酸钙富血小板血浆填充骨缺损区的方法,根据药敏结果,选择抗生素更具针对性。相较于单期治疗的方式,其感染复发率仅为6.7%,其中1例感染复发,通过再次彻底扩创,继予载药硫酸钙、PRP填充骨缺损区后愈合。感染部位成骨良好,新骨平均形成率高达93.7%。

本组病例在开窗扩髓引流的基础上,通过载药硫酸钙富血小板血浆治疗Cierny-Mader III型股骨中下段慢性骨髓炎,是一种相对安全可行的慢性局限性骨髓炎的治疗方法。本组病例数仍较少,且缺乏与单期治疗、单独使用载药硫酸钙填充等的随机对照,中短期疗效满意,但远期疗效仍需进一步随访。

参考文献

- Jiang N, Ma YF, Jiang Y, et al. Clinical characteristics and treatment of extremity chronic osteomyelitis in Southern China: a retrospective analysis of 394 consecutive patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (42): e1874.
- Wahl P, Guidi M, Benninger E, et al. The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material [J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B (11): 1537-1544.
- Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF. Bone graft substitutes [J]. *Exp Rev Med Dev*, 2006, 3 (1): 49-57.
- Wu CC, Huang YK, Chang WJ, et al. Limitation of the antibiotic-eluting bone graft substitute: An example of gentamycin-impregnated calcium sulfate [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106 (1): 80-87.
- Kallala R, Harris WE, Ibrahim M, et al. Use of stimulan absorbable calcium sulphate beads in revision lower limb arthroplasty [J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7 (10): 570-579.
- Qin CH, Zhang HA, Chee YH, et al. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis [J]. *Injury*, 2019, 50 (2): 508-514.
- Kutlu B, Aydın R, Akman AC, et al. Platelet-rich plasma-loaded chitosan scaffolds: Preparation and growth factor release kinetics [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2013, 101 (1): 28-35.
- Abdel BA, Arafa MS. One-stage surgery for adult chronic osteomyelitis: concomitant use of antibiotic-loaded calcium sulphate and bone marrow aspirate [J]. *Int Orthop*, 2019, 43 (5): 1061-1070.
- Ranawat CS, Shine JJ. Duo-condylar total knee arthroplasty [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1973, 8 (94): 185-195.
- 何源龙, 郑欣, 陈一心. 抗感染材料应用于慢性骨髓炎治疗的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22 (5): 426-429.
- Zhao Z, Wang G, Zhang Y, et al. The effect of calcium sulfate/calcium phosphate composite for the treatment of chronic osteomyelitis compared with calcium sulfate [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9 (4): 1821-1833.
- Wang S, Weng W, Chen X, et al. Influences of doping mesoporous magnesium silicate on water absorption, drug release, degradability, apatite-mineralization and primary cells responses to calcium sulfate based bone cements [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 1 (75): 620-628.
- 化昊天, 王新卫, 张磊, 等. 病灶清除载抗生素硫酸钙置入治疗硬化性骨髓炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (12): 1122-1125.
- Zhou CH, Ren Y, Ali A, et al. Single-stage treatment of chronic localized tibial osteomyelitis with local debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate implantation: a retrospective study of 42 patients [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15 (1): 201.
- Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31 (2): e00084-00117.
- Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2003, 18 (1): 93-103.
- 綦惠, 靳少锋, 陈磊, 等. 富血小板血浆复合再生支架修复兔骨软骨缺损 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (8): 740-745.
- Nakkeeran KP, Saravanan K, Babu P, et al. Evaluation of bone regeneration in periapical osseous defects with and without Platelet rich plasma, combined calcium sulfate and autologous bone graft - A comparative study [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2019, 120 (3): 196-202.

(收稿:2022-05-08 修回:2022-12-01)

(同行评议专家: 冯亚高 杨英果)

(本文编辑: 闫承杰)