

· 临床研究 ·

病灶清除载抗生素硫酸钙置入治疗硬化性骨髓炎[△]

化昊天, 王新卫*, 张磊, 郭冉冉, 陈江非

[河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南洛阳 471002]

摘要: [目的] 探讨病灶清除联合抗生素人工骨治疗硬化性骨髓炎的临床疗效。[方法] 回顾性分析本科 2016 年 2 月—2020 年 11 月收治的 28 例硬化性骨髓炎患者的临床资料, 所有患者均行病灶清除抗生素人工骨植入术。观察临床及实验室检查结果。[结果] 28 例患者均顺利完成手术, 无严重并发症。术后 1 周患肢肿痛逐渐消失、伤口愈合。平均随访时间 (30.18±18.43) 个月, 末次随访时 VAS 评分较术前显著降低 ($P<0.05$)。所有患者均未出现病理性骨折, 2 例术后复发, 再次病灶清除载抗生素硫酸钙置入后治愈。影像方面, 末次随访时病灶愈合骨改建, 人工骨已完全吸收。与术前相比, 末次随访时 CRP、ESR 和 WBC 均显著降低 ($P<0.05$)。[结论] 病灶清除联合抗生素人工骨植入治疗硬化性骨髓炎可以有效控制感染、缓解疼痛, 值得临床推广。

关键词: 硬化性骨髓炎, 病灶清除, 载抗生素硫酸钙, 疼痛

中图分类号: R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 12-1122-04

Debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate for treatment of sclerosing osteomyelitis // HUA Hao-tian, WANG Xin-wei, ZHANG Lei, GUO Zai-ran, CHEN Jiang-fei. Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province, Luoyang 471002, China

Abstract: [Objective] To investigate the clinical efficacy of debridement combined with antibiotic-loaded calcium sulfate implantation in the treatment of sclerosing osteomyelitis. [Methods] A retrospective study was conducted on 28 patients who received surgical debridement combined with antibiotic-loaded calcium sulfate implantation for sclerosing osteomyelitis in our department from February 2016 to November 2020. The clinical and laboratory results were observed. [Results] All 28 patients were successfully operated on without serious complications. One week after surgery, the swelling and pain disappeared gradually with well incision healing in all the patients. The VAS score significantly decreased at the latest follow-up lasted for (30.18±18.43) months on an average compared with that preoperatively ($P<0.05$). None of the patients had pathological fracture, whereas 2 patients had local recurrence after surgery, which were cured after revised debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate implantation. Radiographically, the lesion healed with bone remodeling and complete absorption of the implant at the last follow-up. The CRP, ESR and WBC significantly declined at the latest follow-up compared with those preoperatively ($P<0.05$). [Conclusion] Debridement combined with antibiotic-loaded calcium sulfate implantation does effectively control infection and relieve pain for sclerosing osteomyelitis.

Key words: sclerosing osteomyelitis, debridement, antibiotic-loaded calcium sulfate, pain

硬化性骨髓炎最早由瑞士外科医生 Garre 在 1891 年首次报道^[1], 作为一种特殊类型的骨髓炎, 确切病因尚不明确, 目前大多数学者认为此病由骨组织的低毒性感染引起, 骨组织受到感染后发生强烈的成骨反应引起持续增生、钙化, 导致骨质增厚髓腔狭窄甚至闭塞^[2-4], 髓腔压力和骨内张力的增加会导致病灶处的明显肿胀和疼痛。目前, 硬化性骨髓炎尚无标准性治疗方法, 有研究报道抗生素、止痛药、非甾体类抗炎药均可在一定程度上减轻疼痛, 但这些方法只能缓

解症状且容易复发, 并不能逆转骨质硬化进程, 因此手术治疗是必要的。近年来, 载抗生素硫酸钙在骨感染疾病中应用愈发广泛且取得了较好的疗效, 本研究将此技术应用于硬化性骨髓炎的治疗, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2016 年 2 月—2020 年 11 月, 采用手术治疗硬化

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.12.14

△基金项目:河南省科技攻关项目(编号:182102310487)

作者简介:化昊天,在读硕士研究生,研究方向:骨缺损、骨感染的防治,(电话)19837921261,(电子信箱)1029599759@qq.com

*通信作者:王新卫,(电话)13015577136,(电子信箱)lywxw188@163.com

性骨髓炎 28 例，其中男 19 例，女 9 例；年龄 5~55 岁，平均 (26.89 ± 12.67) 岁；患病部位：胫骨 17 例，股骨 8 例，腓骨 2 例，肱骨 1 例。所有患者均符合硬化性骨髓炎的诊断标准，采用病灶清除载抗生素硫酸钙置入治疗，病历资料齐全。本研究经医院伦理委员会批准，患者及家属均知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

术前处理：对存在窦道的患者进行细菌培养，根据细菌培养结果选用敏感抗生素缓解疼痛，对于细菌培养阴性或不存在窦道的患者则经验性地选择抗生素进行抗菌治疗，依据 X 线片、CT、MRI 确定病灶部位及术中病灶清除范围。

手术方法：选取合适切口完全暴露病灶，切除增厚骨膜，于硬化区域渐次钻孔、扩孔，并凿开孔间联系，打开骨皮质清除病灶，根据骨窗两端病变情况延长骨窗、扩展髓腔直至髓腔正常、正常骨质出血，用刮匙反复搔刮彻底去除髓腔内的脓性液体及炎性肉芽组织，取周围组织做细菌培养及病理检查，使用双氧水及生理盐水反复冲洗，碘伏原液浸泡 10 min，然后二次铺巾、更换手套，将硫酸钙骨粉 5 ml 与万古霉素 50 万单位及庆大霉素 1.5 ml 混合制作成膏状，将膏体均匀置入模具中，形成 $4 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 的球状物，放置干燥固化 15 min 后均匀填入髓腔中。根据局部情况选择外固定或术后石膏固定，最后放置负压引流管 1 根，分层缝合并使用无菌敷料包扎切口。

术后处理：术后进行常规抗凝、镇痛治疗。根据细菌培养结果，敏感抗生素静脉注射或口服 4 周。细菌培养结果为阴性者则按照金黄色葡萄球菌感染经验性抗生素治疗。

1.3 评价指标

记录围手术期资料，包括手术时间、术中出血量、切口愈合情况、住院时间、住院费用。采用完全负重活动时间、VAS 疼痛评分评价临床效果。行 X 线片检查，观察植骨愈合情况。行实验室检查，检测 C-反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、白细胞。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料符合正态分布时，采用配对 *T* 检验；不符合正态分布时，则采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

所有患者均顺利完成手术，术中未出现神经、血管损伤等严重并发症，手术时间平均 (99.29 ± 12.67) min，术中出血量平均 (118.21 ± 86.50) ml。术后 1 周患肢肿痛逐渐消失、切口均愈合。术后住院时间平均 (13.21 ± 2.15) d，治疗费用平均 (3.04 ± 1.06) 万元。

所有患者均获随访，随访时间 4~60 个月，平均 (30.18 ± 18.43) 个月。28 例患者恢复完全负重活动时间为 (8.08 ± 1.94) 周；VAS 评分由术前的 (4.86 ± 0.97) 分显著降低至末次随访时 (1.07 ± 0.77) 分 ($P < 0.05$)。随访过程中，2 例出现感染复发，肢体局部酸痛肿胀明显，X 线片检查见骨皮质进一步硬化增厚，经再次病灶清除联合万古霉素硫酸钙置入后感染得到控制。

2.2 辅助检查

术后 2 个月复查 X 线片可见硫酸钙置入物开始被吸收，术后 6 个月硫酸钙置入物已被完全吸收，典型病例影像见图 1。

28 例患者的细菌培养检查显示：金黄色葡萄球菌感染 12 例，培养结果为阴性者 16 例。血液检验结果见表 1，末次随访时 C-反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR)、白细胞较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$)。

表 1 治疗前后实验室检测指标 ($\bar{x} \pm s$) 与比较

时间点	C-反应蛋白 (mg/L)	血沉 (mm/h)	白细胞 ($10^9/L$)
治疗前	11.49 ± 14.88	18.82 ± 19.89	8.76 ± 2.98
治疗后	3.90 ± 2.44	6.36 ± 6.24	6.33 ± 1.89
<i>P</i> 值	< 0.001	< 0.001	0.002

3 讨论

本研究采用骨皮质病灶清除联合载抗生素硫酸钙治疗硬化性骨髓炎，28 例患者术后疼痛明显降低，相关实验室指标与治疗前相比均有明显改善，有效率达到 92.86%。该方法不仅可以减轻髓腔内压力，迅速缓解疼痛，还可以在较长时间内持续释放抗生素以杀灭局部细菌防止感染复发，同时在后期降解过程中诱导周围骨再生，加快愈合时间。必须明确的是，在手术过程中，骨皮质开窗后只对局部进行病灶清除是不够的，结合疾病自身特点，打通上下髓腔，彻底清除脓性液体和炎性肉芽组织，恢复局部正常血运，这不仅可以进一步清除髓腔内的病原微生物，还可以破坏原有的骨内膜血管，促进髓内血管的重建^[5]。除

此之外,治疗过程中还应注意:(1)在填入载抗生素硫酸钙后需要做到软组织的良好覆盖来促进降解吸收,填充时尽量均匀填满不留空隙;(2)由于术中需要切除大量骨组织,所以对于骨稳定性不足者应及时

进行外固定;(3)虽然手术切除硬化骨质对硬化性骨髓炎来说十分重要,但术后抗生素的应用依然是不可或缺的部分。



图1 患者,女,无诱因左小腿疼痛不适16个月,外用膏药、口服止痛药效果不佳,诊断为胫骨硬化性骨髓炎 1a:术前CT显示胫骨中段皮质明显增厚,髓腔内云雾状密度增高影 1b:术后1周正位X线片示左胫骨中段髓腔内多发颗粒状高密度影,边界清楚 1c:术后2个月正位X线片示左胫骨中段置入颗粒吸收 1d, 1e:术后6个月正、侧位X线片示置入颗粒完全吸收,骨髓腔通畅,未见增厚骨皮质及硬化骨

骨皮质开窗可以降低髓腔内压力,迅速缓解患者疼痛,朱岩等^[6]报告了开窗减压联合病灶清除治疗1例肱骨硬化性骨髓炎,术后患者疼痛明显减轻也验证了该方法的有效性;除此之外,还有学者报道了对病变骨质采取广泛刮除术也取得了较好的治疗效果^[7]。但是以上方式存在弊端:(1)开窗减压虽然可以缓解疼痛,却未能彻底清除病灶内部的细菌,增加术后感染复发的风险;(2)将硬化骨完全切除会造成较大的手术创伤且治疗时间过长;(3)两种方式均增加了病理性骨折的风险。

由于细菌的内化和细菌生物膜的形成使得细菌在体内长期存在,有研究指出只有达到正常杀菌浓度的数倍以上才能穿透生物膜杀灭细菌,但病灶局部骨质增厚硬化,髓腔闭塞、血供减少,全身应用抗生素难以消灭细菌。硫酸钙作为新型的抗生素缓释系统可以在置入体内的30~60d里持续缓慢地释放抗菌药物,抗菌效果明显^[8-10]。同时硫酸钙还具有骨传导和骨诱导作用,降解的过程也是新骨形成的过程,在体内的吸收速度与新骨形成的速度相当,可在8~12周内逐渐吸收并被骨痂替代^[11, 12]。王钢锐等^[13]对21例MRSA感染的慢性骨髓炎病灶部位彻底清创,填入带万古霉素的硫酸钙人工骨,配合全身使用抗生素,21例患者全部治愈,随访25.2个月,未见复发。其他学者也报告了使用硫酸钙作为载体治疗骨感染取得了

良好的效果^[14, 15]。综上所述,病灶清除联合载抗生素硫酸钙置入治疗硬化性骨髓炎可以有效控制感染、缓解疼痛。

参考文献

- [1] 李晓光, Carl G. 硬化性骨髓炎最初的报告[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(12): 1123.
- [2] Otto S, Troeltzsch M, Burian E, et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: pain relief and insight into pathogenesis [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2015, 43(9): 1837-1842.
- [3] Matharu J, Taylor H, Sproat C, et al. Diffuse sclerosing osteomyelitis: a case series and literature review [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2020, 129(5): 437-446.
- [4] Jain M, Parija D, Nayak M, et al. Garre's sclerosing chronic osteomyelitis of femur in an adolescent [J]. J Orthop Case Rep, 2021, 11(12): 15-18.
- [5] Syed KA, Kuzyk PR, Yoo DJ, et al. Changes in femoral cortical porosity after reaming and intramedullary canal preparation in a canine model [J]. J Arthroplasty, 2013, 28(2): 368-373.
- [6] 朱岩, 何志伟, 樊根涛, 等. 慢性硬化性骨髓炎误诊及复发一例报告[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(5): 398-400.
- [7] Jamshidi K, Heidari M, Bagherifard A, et al. Favorable outcome of extended curettage for the treatment of unifocal chronic sclerosing osteomyelitis of clavicle: a case series [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2020, 29(5): 954-960.
- [8] McConoughey SJ, Howlin RP, Wiseman J, et al. Comparing PMMA

- and calcium sulfate as carriers for the local delivery of antibiotics to infected surgical sites [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2015, 103 (4): 870-877.
- [9] Reinisch K, Schläppi M, Meier C, et al. Local antibiotic treatment with calcium sulfate as carrier material improves the outcome of debridement, antibiotics, and implant retention procedures for periprosthetic joint infections after hip arthroplasty – a retrospective study [J]. *J Bone Joint Infect*, 2022, 7 (1): 11-21.
- [10] Leveck AE, Turajane K, Driscoll DA, et al. Identifying alternative antibiotics that elute from calcium sulfate beads for treatment of orthopedic infections [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40 (5): 1143-1153.
- [11] 杨立, 张浩, 刘杰, 等. 硫酸钙基复合骨移植材料的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (17): 1582-1586.
- [12] 普有登, 汤逊. 硫酸钙骨移植替代材料的研究及应用进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19 (11): 931-933.
- [13] 王钢锐, 王大林, 王黎明, 等. 带万古霉素的硫酸钙人工骨治疗耐药金黄色葡萄球菌感染的慢性骨髓炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2008, 16 (24): 1902-1904.
- [14] 张志伟, 李利, 黄兹谕, 等. 硫酸钙人工骨结合万古霉素治疗慢性骨髓炎 21 例 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28 (7): 53-56.
- [15] Jiang N, Zhao XQ, Wang L, et al. Single-stage debridement with implantation of antibiotic-loaded calcium sulphate in 34 cases of localized calcaneal osteomyelitis [J]. *Acta Orthop*, 2020, 91 (3): 353-359.
- (收稿:2021-09-01 修回:2021-09-17)
(同行评议专家:王守丰)
(本文编辑:闫承杰)

(上接 1121 页)

- [11] 朱磊, 许鹏, 王冬冬, 等. 青少年腰椎峡部裂单椎体内固定研究进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2019, 17 (3): 211-215.
- [12] Raudenbush BL, Chambers RC, Silverstein MP, et al. Indirect pars repair for pediatric isthmic spondylolysis: a case series [J]. *J Spine Surg*, 2017, 3 (3): 387-391.
- [13] 朱敏, 徐永清, 丁晶, 等. 经椎板空心加压螺丝张力带治疗青年腰椎峡部裂 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19 (21): 1830-1831.
- [14] Gillet P, Petit M. Direct repair of spondylolysis without spondylolysis, using a rod-screw construct and bone grafting of the pars defect [J]. *Spine*, 1999, 24 (12): 1252-1256.
- [15] Linhares D, Cacho Rodrigues P, Ribeiro da Silva M, et al. Minimum of 10-year follow-up of V-rod technique in lumbar spondylolysis [J]. *Eur Spine J*, 2019, 28 (7): 1743-1749.
- (收稿:2021-06-01 修回:2021-10-13)
(同行评议专家:滕红林 钱列)
(本文编辑:郭秀婷)