

载抗生素骨水泥在治疗下肢感染性创面中的疗效分析

尤加省, 李宏烨, 刘超

(浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区, 浙江 杭州 310018)

【摘要】 目的: 探讨载抗生素骨水泥在治疗下肢感染性创面中的临床效果。方法: 2016 年 1 月至 2019 年 1 月采用载抗生素骨水泥治疗 28 例下肢感染性创面患者, 其中男 21 例, 女 7 例; 年龄 34~76(53.8±16.5) 岁。患者术前均有不同程度的下肢皮肤软组织缺损伴感染, 创面形成时间 8~40(24.6±9.5) d; 初次清创后创面面积 4 cm×3 cm~12 cm×8 cm, 清创后使用载抗生素骨水泥制成片状覆盖创面, 待感染得到控制、创面新鲜肉芽组织生长后再行局部缝合、换药或植皮术。记录并比较术前和术后 2 周患者的白细胞计数(white blood cell, WBC), 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR), C-反应蛋白(C reactive protein, CRP), 创面分泌物细菌培养阳性率的变化; 统计创面新鲜肉芽形成时间、感染复发率及并发症情况。结果: 所有患者获得随访, 时间 3~6(4.3±1.2) 个月。3 例糖尿病足创面感染复发后出现不同程度的破溃, 其余患者创面愈合良好, 无感染加重、截肢等严重并发症发生。患者术后 2 周的 WBC(9.1±1.2)×10⁹/L、ESR(23.5±7.6) mm/h、CRP(44.2±13.1) mg/L 分别较术前的(11.4±2.2)×10⁹/L、(57.1±14.9) mg/L、(89.2±26.7) mg/L 明显下降($P<0.05$); 创面新鲜肉芽形成时间 12~21(15.6±3.2) d。结论: 载抗生素骨水泥治疗下肢感染性创面能有效控制感染、促进创面新鲜肉芽组织生长和创面的愈合。

【关键词】 骨水泥; 抗菌药; 感染创面; 外科手术

中图分类号: R632.1

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2021.07.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Efficacy analysis of antibiotic bone cement in treating infectious wound of lower extremity YOU Jia-xing, LI Hong-ye, and LIU Chao. Xiasha Campus, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310018, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To discuss the clinical effect of antibiotic bone cement in the treatment of infectious wound of lower extremity. **Methods:** From January 2016 to January 2019, 28 patients who had infection wounds of lower extremity were treated by antibiotic bone cement, including 21 males and 7 females with age of 34 to 76 (53.8±16.5) years old. The wound area after the initial debridement was 4 cm×3 cm to 12 cm×8 cm. All patients were treated with the antibiotic bone cement, when infection was controlled and fresh granulation tissue grew on the wound surface, local sutures or skin grafts were performed. The changes of white blood cell (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and positive rate of bacterial culture of wound secretions were recorded and compared before and after 2 weeks of the operation. The healing time, recurrence rate and complications of fresh granulation on wound surface were calculated. **Results:** All patients were followed up for 3 to 6(4.3±1.2) months. After the recurrence of diabetic foot wound infection, 3 patients presented different degree of rupture, and the remaining patients had good wound healing. No serious complications such as aggravation of infection and amputation occurred. The WBC, ESR and CRP of the patients were decreased significantly after operation compared with that before operation (9.1±1.2)×10⁹/L vs. (11.4±2.2)×10⁹/L, (23.5±7.6) mm/h vs. (57.1±14.9) mg/L, (44.2±13.1) mg/L vs. (89.2±26.7) mg/L ($P<0.05$). The formation time of fresh granulation on the wound surface was 12 to 21 (15.6±3.2) days. **Conclusion:** The antibiotic bone cement can control infection of lower extremity wound effectively, promote the growth of fresh granulation tissue and wound healing.

KEYWORDS Bone cement; Anti-Bacterial agents; Infectious wounds; Surgical operation

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金项目(编号: 2017ZB062)

Fund program: Zhejiang Traditional Chinese Medicine Foundation Project (NO. 2017ZB062)

通讯作者: 尤加省 E-mail: jiaxyngyou@126.com

Corresponding author: YOU Jia-xing E-mail: jiaxyngyou@126.com

下肢感染性创面常因下肢开放性损伤、糖尿病足、坏死性筋膜炎所致, 发病率较高, 临床治疗棘手, 若不及时有效处理则易发展为慢性难愈性创面甚至多重耐药菌感染创面, 治疗时间更加漫长, 无论从经济上还是精神上都极大地增加了患者的负担。在治

疗方面,常规外科清创术难以有效清除感染灶,治疗时间久、手术次数多且感染容易复发。负压封闭引流术(vacuum sealing drainage, VSD)目前在临床应用较广泛,但其抗菌效果欠佳且需多次定期更换负压引流敷料,增加了手术次数及患者的经济负担。载抗生素骨水泥在开放性骨折、骨髓炎抗感染治疗方面有其独特的优势,近些年来,其开始应用于感染性创面的治疗,并取得良好的临床效果^[1]。自 2016 年 1 月至 2019 年 1 月,笔者采用载抗生素骨水泥治疗下肢感染性创面患者 28 例,临床效果满意,现报告如下。

1 临床资料

本组 28 例患者 28 处创面,男 21 例,女 7 例;年龄 34~76(53.8±16.5)岁。创面所在部位:足部 22 例,小腿 4 例,踝关节周围 2 例。创面类型:糖尿病足溃疡创面 19 例,创伤后遗留感染性创面 9 例。创面形成时间 8~40(24.6±9.5) d;初次清创后创面面积 4 cm×3 cm~12 cm×8 cm。创面培养细菌种类:金黄色葡萄球菌 11 例,大肠埃希菌 5 例,表皮葡萄球菌 3 例,粪肠球菌 2 例,其他细菌感染及混合菌群感染 7 例。

2 治疗方法

入院后完善各项术前检查,评估手术风险,予以纠正电解质紊乱或低蛋白血症,控制血糖,对症治疗其他伴发疾病;查看并评估创面情况,取创面深部组织及分泌物做细菌培养及药敏试验。

确定无明显手术禁忌后,在手术室全麻或腰麻下行下肢创面彻底清创,清除感染、坏死软组织及坏死的肌腱组织等,直至创面新鲜渗血,并再次取深部组织送细菌培养及药敏试验。如局部有感染窦道形成,则需切开窦道壁,清除窦道内感染坏死组织,扩大创口利于引流。用 3% 双氧水、2.5% 聚维酮碘及 0.9% 生理盐水冲洗创面,电凝或细线结扎止血,检查创面,必要时再次清创冲洗。取 40 g 骨水泥加入抗生素制剂(根据术前细菌培养及药敏结果,革兰阳性菌加入 1.5~2 g 万古霉素,革兰阴性菌加入 1.5 g 庆大霉素),混匀后加入聚甲基丙烯酸甲酯试剂,充分搅拌成糊状,待其拉丝期时根据创面大小及形状制成薄饼状,覆盖于创面塑形,纱条浸湿生理盐水后盖于水泥表面降温,后用敷料包扎。术后经静脉使用敏感抗生素抗感染治疗。

I 期手术后每 2 天换药 1 次,观察伤口渗液情况及伤口周围红肿情况。2 周后拆除创面骨水泥片,观察感染控制及新鲜肉芽生长情况,并再次取创面分泌物做细菌培养及药敏试验。根据创面大小及肉芽情况决定减张缝合、后期换药或植皮治疗。如创面感染无改善,或仅少量新鲜肉芽组织生长,则再行 1 次清创和载抗生素骨水泥治疗。

3 结果

所有患者获得随访,时间 3~6(4.3±1.2)个月。3 例糖尿病足创面感染复发后出现不同程度的破溃,其余患者创面愈合良好,无感染,植皮区无坏死;无全身感染致感染性休克、多脏器功能衰竭,无下肢感染进行性加重导致截肢等严重并发症发生。术后 2 周的白细胞计数(white blood cell, WBC),红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)较术前相比明显下降($P<0.05$),见表 1。术后 4 例创面分泌物仍培养出细菌(14.3%),较术前的细菌培养阳性率(100%)明显降低;其中 3 例行二次清创骨水泥治疗;创面新鲜肉芽形成时间 12~21(15.6±3.2) d;21 例患者创面基底部分新鲜肉芽形成后行植皮治疗,7 例患者通过换药治疗逐渐愈合。典型病例见图 1-2。

表 1 下肢感染性创面患者 28 例术前和术后 2 周观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of observation items of 28 patients with infection wound of lower extremity before and at 2 week after operations($\bar{x}\pm s$)

时间	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
术前	11.4±2.2	89.2±26.7	57.1±14.9
术后 2 周	9.1±1.2	44.2±13.1	23.5±7.6
<i>t</i> 值	8.496	10.860	15.460
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

4 讨论

4.1 下肢感染性创面的治疗方法选择

下肢感染性创面的治疗一直是临床面临的难题之一,尤其是糖尿病足创面,若不及时有效处理,一旦感染加重极易导致骨髓炎发生,严重者需要截肢。感染性创面的治疗方法目前很多,包括 VSD、人工真皮治疗、局部带蒂皮瓣转移及游离皮瓣移植等。这些方法均有各自的适应证和优劣势,VSD 对于大创面治疗优势明显,可减轻水肿,促进肉芽组织生长,但其使用周期较短,手术次数多、费用负担较高^[2]。使用人工真皮不需其他部位取皮,无供区损伤,操作简单,但其对创面感染控制能力较弱,且适应证较少^[3]。带蒂皮瓣转移和游离皮瓣移植等皮瓣修复技术对四肢皮肤软组织缺损尤其是骨外露、肌腱外露方面的治疗有明显优势,但其对术者显微外科技术要求高,且供区损伤较大、明显疼痛等影响了患者对该术式的接受程度^[4]。自 1970 年 Buchholz 等^[5]首次将载抗生素骨水泥应用于控制关节感染以来,其作为骨科抗感染的一种有效治疗手段,抗菌疗效、安



图 1 患者,男,56 岁,2 型糖尿病,右足多处皮肤破溃流脓 3 周 **1a.** 术前患者右足内侧皮肤软组织明显红肿、多处破溃、流脓 **1b.** 清创后创面用载抗生素骨水泥片覆盖,骨水泥周缘用缝线固定 **1c.** 术后 2 周去除骨水泥片,创面新鲜肉芽组织生长,表面血供丰富,予以取全厚皮肤植皮治疗 **1d.** 植皮术后 5 周患足外观,无感染,愈合良好

Fig.1 A 56-year-old male patient with type 2 diabetes, skin and soft tissue defects with infection on the right foot for 3 weeks **1a.** Preoperative appearance showed the infection of the skin and soft tissue of the medial foot **1b.** The wound was covered with antibiotic bone cement after debridement and the bone cement was fixed with sutures **1c.** Appearance of the bone cement was removed after 2 weeks, fresh granulation tissue grew on the wound surface, then perform skin grafting **1d.** Wound was healed after skin grafting at 5 weeks



图 2 患者,男,63 岁,右足被重物砸伤后 2 周,足背皮肤软组织逐渐坏死、感染 **2a.** 术前右足红肿明显,足背皮肤、软组织缺损、渗液,创缘皮肤发黑,部分肌腱外露情况 **2b.** 扩大清创后,创面覆盖载抗生素骨水泥片情况 **2c.** 2 周后植皮情况 **2d.** 植皮术后 7 周愈合情况

Fig.2 A 63-year-old male patient, right foot was injured by a heavy object for 2 weeks, the skin and soft tissue became necrotic and infected **2a.** Preoperative appearance showed the infection of the skin and soft tissue **2b.** The wound was covered with antibiotic bone cement after debridement **2c.** The bone cement was removed after 2 weeks, then perform skin grafting **2d.** Appearance of wound was healed after skin grafting at 7 weeks

全性及抗生素的缓释特性已得到充分肯定和循证医学证实^[6]。但之前骨水泥几乎都应用在关节感染、骨缺损、骨髓炎等疾病的治疗上,随着临床和基础研究的深入,载抗生素骨水泥的应用范围也在扩大,目前将其应用在四肢创面治疗上的临床经验亦有报道^[7-8]。针对下肢较小面积、非负重区域的感染性创面,笔者结合载抗生素骨水泥的局部抗感染作用强的优势,对其在创面使用的方法进行改进并总结,治

疗 28 例患者并取得较满意疗效。

4.2 载抗生素骨水泥治疗感染性创面的疗效分析及特点

本组病例的创面均在首次清创后覆盖载抗生素骨水泥,术后 2 周的 WBC、ESR、CRP 等炎症指标及细菌培养阳性率和术前相比均明显下降,表明患者下肢局部和全身感染得到了有效的控制,其原因可能在于载抗生素骨水泥可在创面较长时间缓慢释

放抗生素, 初始阶段释放的抗生素浓度远高于静脉用抗生素, 能有效杀灭清创后残留的细菌^[9]; 而且其在植入后 4 个月仍能维持最小抑菌浓度, 防止耐药菌株的出现。本组病例在初次清创使用骨水泥后, 创面新鲜肉芽形成时间为 12~21 d, 平均 14 d。基础研究^[10]表明载抗生素骨水泥与创面的接触面上会形成一层诱导膜, 诱导膜含丰富的血管系统, 并能分泌血管内皮生长因子、血管生成相关因子等, 可促进创面愈合。在创面新鲜肉芽形成后, 较小的创面笔者选择缝合或术后换药, 相对较大的皮肤缺损予以植皮治疗。因病例选择的原因, 本组无足底负重区皮肤软组织感染缺损。笔者建议如多次手术后仍有骨外露、明显肌腱外露、足底负重区缺损存在, 因植皮的皮肤较薄, 无法有效覆盖骨质、肌腱且皮肤不耐磨, 需选择带蒂皮瓣转移或游离皮瓣移植治疗, 以达到更优良的修复效果。本组 3 例糖尿病足创面感染复发后出现不同程度的破溃, 追问病史并分析原因, 患者出院后血糖控制不佳, 且均存在不同程度的糖尿病周围血管病变, 因此对糖尿病足溃疡的患者, 除手术外, 仍需关注其基础疾病的治疗, 必要时需通过血管介入等方法改善下肢的血运。载抗生素骨水泥还具有以下特点: (1) 因其在局部应用, 全身吸收很少, 有效避免了静脉或口服用抗生素的肝肾等器官药物性损害; 笔者在使用载万古霉素骨水泥患者中, 分时间段检测了其血药浓度, 结果均处于极低水平。(2) 手术操作方便, 对技术无特殊要求, 手术时间短; 患者术后可自由活动下肢, 避免了 VSD 引流管的牵绊, 可防止下肢深静脉血栓形成。(3) 患者术后可早期出院, 换药及护理较为便捷, 有效降低单次住院时间及住院费用, 即使患者需二次入院行植皮手术, 其手术次数及总体费用仍较使用 VSD 患者低。

4.3 载抗生素骨水泥治疗感染性创面的操作注意事项

(1) 在放置骨水泥前, 清创需彻底, 避免残留感染坏死组织。(2) 添加的抗生素种类需根据术前细菌培养及药敏结果而定, 一般不超过两种抗生素, 以免影响其缓释效果。(3) 骨水泥在面团期时即可放置于创面, 以便于填塞死腔, 防止局部积液继发感染; 骨水泥凝固时会释放热量, 可能会引起创面软组织热损伤, 此时可用冷生理盐水浸湿纱布外敷于骨水泥表面, 利于快速降温。(4) 术后需定期换药, 引流排液, 观察创面渗液及周围红肿情况。(5) 创面诱导膜一般在术后 2~3 周形成, 此时可去除骨水泥, 根据创面大小及肉芽情况决定后续换药或植皮治疗。

综上所述, 载抗生素骨水泥在下肢感染性创面

的治疗中能有效控制感染、促进创面新鲜肉芽组织生长和创面的愈合, 降低医疗费用。

参考文献

- [1] Schade VL, Roukis TS. The role of polymethylmethacrylate antibiotic-loaded cement in addition to debridement for the treatment of soft tissue and osseous infections of the foot and ankle[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2010, 49(1): 55-62.
- [2] 徐卫国, 王晓卫, 万春友, 等. 负压封闭引流结合灌注技术在骨科开放性创面治疗中的应用[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(4): 325-328.
XU WG, WANG XW, WAN CY, et al. Clinical application of vacuum sealing drainage combined with dosed continuous irrigation in treatment of the orthopaedic open wounds[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2016, 29(4): 325-328. Chinese with abstract in English.
- [3] 陈欣, 王成, 张琮, 等. 应用人工真皮修复骨外露创面的机制[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(4): 308-312.
CHEN X, WANG C, ZHANG C, et al. Repair mechanisms of the wounds with exposed bone structures using an artificial dermis[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(4): 308-312. Chinese.
- [4] 杜伟斌, 王利祥, 吴国明, 等. 三步序贯法治疗四肢皮肤软组织缺损合并骨或肌腱外露创面[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(4): 742-745.
DU WB, WANG LX, WU GM, et al. Three-step sequential method for limb skin and soft tissue defect combined with bone or tendon exposed wound[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2019, 32(4): 742-745. Chinese with abstract in English.
- [5] Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins[J]. *Chirurg*, 1970, 41(11): 511-515.
- [6] 李晖, 武明霞, 张美芹. 人工髋关节术后感染诊断治疗[J]. *中国骨伤*, 2006, 19(2): 103.
LI H, WU MX, ZHANG MQ, et al. Diagnosis and treatment of post-operative infection of hip arthroplasty[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2006, 19(2): 103. Chinese.
- [7] Liu X, Liang J, Zao J, et al. Vacuum sealing drainage treatment combined with antibiotic-impregnated bone cement for treatment of soft tissue defects and infection[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1959-1965.
- [8] 肖坚, 毛兆光, 朱慧华, 等. 抗生素骨水泥联合外固定支架在下肢开放性骨折骨缺损中的早期应用[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(3): 270-273.
XIAO J, MAO ZG, ZHU HH, et al. Early application of the antibiotic-laden bone cement (ALBC) combined with the external fixation support in treating the open fractures of lower limbs complicated with bone defect[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(3): 270-273. Chinese with abstract in English.
- [9] Letchmanan K, Shen SC, Ng WK, et al. Mechanical properties and antibiotic release characteristics of Poly (methyl methacrylate)-based bone cement formulated with mesoporous silica nanoparticles[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2017, 72: 163-170.
- [10] Morelli I, Drago L, George DA, et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis[J]. *Injury*, 2016, 47 (Suppl 6): S68-S76.

(收稿日期: 2020-03-31 本文编辑: 李宜)