

# 对骨感染控制瓶颈问题的思考

谢肇

400038 重庆,陆军军医大学(原第三军医大学)西南医院骨科

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.09.002

骨感染是骨科领域的一大难题,既往因对其认识和治疗手段的局限而一直困扰着临床医生。近年来,骨感染生物膜性疾病本质的揭示、骨感染治疗基本原则的形成以及技术的进步使骨感染整体治疗水平得到极大提高<sup>[1]</sup>。然而,由于受到主、客观因素的制约,临床医生对骨感染的治疗常存在以下缺陷:①过分强调抗生素的作用,对其发挥作用的条件下认识不足。②虽然认识到彻底清创的重要性,但不知道什么是彻底清创?怎样才能实现彻底清创?实际上,在临床工作中难以实现真正的彻底清创。③未能全面准确把握骨感染治疗的基本原则。这些缺陷的存在直接导致了一些骨感染病例治疗过程曲折漫长,复发率高等问题的出现,成为制约骨感染控制水平进一步提高的瓶颈。因此,分析骨感染控制瓶颈问题并提出解决办法,对进一步提高骨感染控制的整体水平至关重要。

## 一、骨感染控制的瓶颈问题

### (一)依赖抗生素,但忽略其发挥作用的条件下

抗生素的应用是血源性骨髓炎治疗史上的重要里程碑,极大地改善了血源性骨髓炎的预后。因此,即使在现阶段依赖抗生素治疗骨感染的情况也并不罕见。Lew和Waldvogel<sup>[2]</sup>研究表明全身应用抗生素时,正常骨组织中抗生素浓度不到血清水平的20%,难以达到彻底杀灭感染骨组织中细菌的有效浓度。局部用药可有效提高局部抗生素浓度,规避静脉抗生素的毒副作用,但需以彻底清创为前提,其原因是:①细菌在死骨、异物表面能够形成生物被膜<sup>[3]</sup>,其屏障作用及细菌的低代谢状态导致抗生素极难将其杀灭;②感染病灶中细菌进入成骨细胞、成纤维细胞完成细胞内化<sup>[4]</sup>,是细菌免于被抗生素和机体免疫力杀灭的又一原因;③细菌通过小克隆变异<sup>[5]</sup>方式形成耐药菌甚至是多药耐药菌也是细菌难以杀灭的原因。因此,只有在彻底清创和有效提高局部抗生素浓度的前提下,抗生素才有可能有效发挥作用。

### (二)对清创认识不足,重视不够

传统理念认为彻底清创就是清除坏死组织、异物及炎性肉芽组织,而对于感染周围组织的处理存在争议:一方面,忌惮切除过多软组织、骨组织后创面覆盖及骨重建存在困难;另一方面,认为通过术中的大量液体冲洗、术后持续冲洗引流、局部及全身敏感抗生素应用等措施可弥补清创的不足。事实上,对骨感染难治机制的研究表明,感染组织和病灶周围的部分正常组织均在一定程度上受到细菌侵袭,依靠术中冲洗、术后持续灌洗难以彻底清除,局部及全身抗生素应用也难以奏效<sup>[3-5]</sup>。因此,应当明确彻底清创不但要清除坏死组织和异物,也要清除感染周围的部分正常组织。

现有的手术分级制度低估了骨感染清创的复杂程度,导致彻底清创难以真正实现。在现有的手术难度分级中,清创手术分级较低,归类为低年资医生即可完成的手术。事实上,对于一些较为复杂骨感染病例的清创,即使是专业的高年资医生也难以一次完成彻底清创。因此,现有的对骨感染清创手术的难度分级值得商榷。

### (三)未能全面把握骨感染治疗的基本原则

彻底清创、局部稳定、消灭死腔、充分引流、有效覆盖、局部及全身敏感抗生素应用等六项措施共同构成了骨感染控制的基本原则<sup>[6]</sup>。彻底清创是控制骨感染的基础环节,其余措施为辅助环节。

彻底清创的重要性不再赘述,但如未恰当处理死腔与引流,则会造成细菌生长繁殖,导致感染复发。同时骨端稳定有利于提高局部免疫力,有效的软组织覆盖可改善局部血供、阻止外界细菌侵入,也是控制骨感染的必要条件。

因此,必须认识到无论是基础的清创环节还是辅助环节,在骨感染的控制中两者互为条件,缺少任何环节,骨感染控制的效果将大打折扣。

## 二、骨感染控制的对策

### (一)明确骨感染控制的理念

骨感染控制的基本理念是清除抗生素和机体免疫力不能或难以杀灭的细菌,营造有利于机体免

疫力和抗生素发挥作用的环境,通过抗生素和机体免疫力杀灭蜉蝣细菌。其本质上就是通过彻底清创这一基础环节的实施,将骨感染创口转化为污染创口;通过辅助环节的实施,杀灭蜉蝣细菌,最大程度地实现污染创口向无菌创口的转变<sup>[7]</sup>,从而控制骨感染。

## (二)规范骨感染控制流程

### 1.控制骨感染的基础环节

#### (1)术前评估

①明确患者的 Cierny-Mader 生理分类(A、B或C)及解剖分型(I型、II型、III型、IV型)<sup>[8]</sup>。不同的宿主分类和解剖分型对患者预后具有重要影响。对于感染较轻的A类宿主可能只需要一次清创手术;而对于B类宿主可能需要提前告知反复多次的清创才能有效控制感染;对于多次手术依然面临巨大失败风险的C类宿主,建议行保守治疗。对于解剖分型为III型的患者可能在清创后转变为IV型患者,术前应考虑是否需要辅助固定,一般认为清创后骨周径丢失超过1/3需要固定。

②检查患者局部的软组织情况,评估皮肤的清创范围及拟采取的创面覆盖方式。

③定位骨感染病灶。X线检查是必要的常规检查手段,可以明确骨感染局部的大体情况;CT检查有助于了解局部骨组织细节,尤其是发现游离死骨;MR检查对明确炎性组织范围具有重要作用,是公认的骨感染病灶的定位手段,但由于金属伪影的存在,在有金属内置物时MRI几乎无用;SPECT/CT在骨感染领域的应用目前报道较少,初步的应用认为假阳性率较高<sup>[3]</sup>,但是以临床检查为基础可规避其不足。

#### (2)术前评估后的综合分析

通过术前评估大致可明确死骨和异物的位置及炎症波及的范围,在此基础上可将感染病灶想作为一个不规则的囊性结构,其内容物是死骨、异物、脓液、炎性肉芽组织及坏死软组织,囊壁则为包裹内容物的炎性软组织。清创就是要清除这一囊性结构。对于囊壁软组织的清除则在切除囊壁坏死组织的基础上扩大切除2 mm的正常软组织,随后清除死骨、异物、脓液、炎性肉芽组织及坏死软组织,完成囊性结构的清除。

清除囊性结构是否达到彻底清创的目的?针对这一问题Simpson等<sup>[9]</sup>提出了感染骨的概念,尽管其至今尚无明确定义,但他在实践上作出回答,即在他的病例中,Cierny-Mader A类感染病灶边缘骨

扩大切除3~5 mm及Cierny-Mader B类感染病灶边缘骨扩大切除5 mm以上者无一例复发;而Cierny-Mader B类感染病灶边缘骨切除<5 mm者的复发率为28%。因此,根据Simpson医生的工作经验,Cierny-Mader A类病灶边缘3 mm内为感染骨,Cierny-Mader B类病灶边缘5 mm内为感染骨。Simpson等为感染病灶骨组织的扩大清创范围作出了明确的具有循证医学意义的界定<sup>[9]</sup>。

#### (3)骨感染病灶的彻底清创技术

清创手术应坚持先软组织,后骨组织的顺序,每一操作切实完成后再进行下一步操作。在皮肤进行清创时,一般坚持扩大切除感染坏死软组织2 mm,同时去除原切口内缝线。显露病灶后,首先切除囊壁组织,同时坚持扩大切除2 mm正常软组织;软组织清创完毕,去除炎性肉芽组织、异物及死骨;最后切除感染骨。当死骨存在“骨内骨”现象时<sup>[10]</sup>,常采用开窗,甚至En Bloc技术切除死骨<sup>[11]</sup>。囊性组织切除后,生理盐水反复冲洗,以降低细菌负荷。术中加用洗必泰、双氧水处理,可极大减少细菌负荷。无血操作是实现彻底清创的重要条件,在手术时应尽可能应用包括止血带、填塞压迫以及电凝等多种出血控制技术。

### 2.骨感染控制的辅助环节

#### (1)局部稳定

局部稳定有利于骨感染的控制<sup>[12]</sup>。骨感染病灶在清创后一期应用内固定一直被视为禁忌,因为彻底清创虽然能有效清除细菌生物被膜,但无法完全清除创口内所有的蜉蝣细菌,如此时使用内固定,则残留的蜉蝣细菌易黏附于内植物表面形成细菌生物被膜,导致感染复发。清创后一期传统应用外固定架进行固定,原因是外固定架在提供稳定固定的同时,可避免感染创口内存在异物。但应用外固定架患者耐受性差且在感染控制后更换内固定时有增加感染的风险。2007年,Thonse和Conway<sup>[13]</sup>报告使用抗生素骨水泥包裹的髓内钉治疗感染性骨不连与骨缺损取得成功。新近研究表明:采用抗生素骨水泥被覆内植物能显著降低因内植物而致相关感染的发生率<sup>[14]</sup>。我们在骨感染彻底清创后采用抗生素骨水泥包裹的钢板内固定稳定骨端取得了满意的临床疗效,在规避了外固定架缺点的同时,并未增加感染率<sup>[15]</sup>。因此,在彻底清创的基础上,在抗生素骨水泥包裹的前提下,骨感染清创术后可以采用内固定物作为稳定方式,但尚需大量的临床工作进一步加以证实。



## (2) 消灭死腔及局部抗生素应用

清创后骨组织缺损形成的死腔及残存的蜚蠊细菌是局部感染复发的两个重要潜在因素。死腔存在形成局部积液可导致蜚蠊细菌生长繁殖,并在死腔内壁形成细菌生物膜。1946年,Stark<sup>[16]</sup>发现彻底清创后若死腔不予以消灭,感染复发率高达86%,而采用肌瓣填塞死腔后感染复发率降至46%。在消灭死腔的基础上,局部应用高浓度的敏感抗生素是彻底杀灭蜚蠊细菌,阻止细菌生物膜形成的有效手段<sup>[17-18]</sup>。1974年,Klemm<sup>[19]</sup>采用庆大霉素珠链充填死腔,既消灭了死腔,又在局部应用了抗生素。20世纪80年代,受假体感染治疗启发,Cierny等<sup>[8]</sup>采用抗生素骨水泥填塞死腔,避免了肌瓣填塞的副损伤。随着骨水泥在局部形成诱导膜并在骨缺损修复中特殊作用的揭示<sup>[20]</sup>,采用抗生素骨水泥填塞死腔日益受到重视。抗生素骨水泥在骨组织缺损处填塞不但能消灭死腔、提高局部抗生素浓度、杀灭蜚蠊细菌,使得骨感染治愈率达到79%~100%<sup>[21]</sup>,而且能在骨缺损局部形成类骨膜组织——诱导膜,以利于骨缺损的修复。

彻底清创后采用抗生素骨水泥消灭死腔解决了骨感染控制与骨缺损修复两大临床难题,目前已经成为骨感染治疗的新方法<sup>[22]</sup>。

## (3) 清创后充分有效引流

尽管彻底清创后局部应用抗生素骨水泥消灭了死腔,但由于创面大且渗出较多,所以不利于感染控制及术后管理。因此,清创术后必须采用负压引流。术后72 h内为创面渗出的高峰期,但对于清创后创面大和(或)渗出多的创口术后仅引流72 h不够。1982年,Damholt<sup>[23]</sup>报告55例创伤后骨髓炎患者病灶清除术后采用负压引流,引流管最长放置28 d,并未引起逆行感染;2014年,Aytaç等<sup>[24]</sup>采用类似方法治疗67例创伤后骨髓炎患者,取得了满意疗效,引流管最长放置时间为6个月。因此,不必对骨感染患者术后长期放置引流管导致的逆行感染有过多担忧。

## (4) 创面的有效覆盖

恢复健康的软组织覆盖及局部血供对提高局部抗菌药物浓度、增强局部免疫力至关重要<sup>[25]</sup>。绝大多数骨感染病例清创后创口可以闭合。对于一些创口闭合困难的病例,可以采用皮肤牵张技术或皮瓣技术闭合,也可以分期闭合。强行关闭创口和皮瓣技术滥用导致的失败是创面覆盖中较为常见的问题。

## (5) 清创后抗生素的应用

彻底清创后局部和全身应用敏感抗生素在骨感染治疗中具有重要作用。通过抗生素骨水泥充填死腔的方式实现局部用药,能有效提高局部抗生素浓度并杀灭蜚蠊细菌,规避了全身用药的毒副作用;而全身应用抗生素主要是通过提高血清抗生素浓度来杀灭蜚蠊细菌,但对肝、肾功能的可能影响制约了抗生素用药的剂量。全身应用抗生素疗程的长短一直是颇具争议的问题。传统观念认为,急性感染全身抗生素治疗应持续4~6周,慢性感染应延长至3~6个月<sup>[22]</sup>。但是Rod-Fleury等<sup>[26]</sup>发现感染复发与全身抗生素使用时长无关,其最终归结于清创不彻底。Haidar等<sup>[27]</sup>提出在彻底清创和良好的血管化皮瓣覆盖创面后,可缩短抗生素使用的疗程。

## 三、总结及展望

感染控制的基本理念是清除难以杀灭的细菌,营造有利于机体免疫力和抗生素发挥作用的环境,通过抗生素和机体免疫力杀灭蜚蠊细菌。通过彻底清创的实施,清除细菌生物膜及其内细菌,最大限度地减少蜚蠊细菌,将骨感染创口转化为污染创口;通过实施局部稳定、消灭死腔、充分引流、有效的软组织覆盖、局部及全身的敏感抗生素应用等措施杀灭蜚蠊细菌,最大程度地实现污染创口向无菌创口的转变,从而实现骨感染的控制。

彻底清创是骨感染控制的基础环节,因缺乏客观标准而极富争议性。因此,加强骨感染病灶清除范围定位的基础与临床研究,制定出具有循证医学依据的标准乃当务之急。骨感染控制的辅助环节中,局部稳定、消灭死腔、充分引流、有效的软组织覆盖是敏感抗生素杀灭蜚蠊细菌的必要条件。

此外,骨感染清创手术的难度分级低、骨感染患者散在发病和分散治疗的现状对骨感染控制的效果也存在不利影响。提高骨感染清创手术的难度分级,骨感染患者中心化收治、骨感染医生的专业化、多学科协作等制度化措施的实施必然有利于骨感染控制整体水平的进一步提高。期待这些制度化的举措能早日实施并造福骨感染患者。

## 参 考 文 献

- [1] Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin KD, et al. Does timing to operative debridement affect infectious complications in open long-bone fractures? A systematic review[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(12): 1057-1064. DOI: 10.2106/JBJS.K.00582.
- [2] Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis[J]. Lancet, 2004, 364(9431): 369-379.

- [3] Cierny G 3rd. Surgical treatment of osteomyelitis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127 Suppl 1: 190S - 204S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182025070.
- [4] Ellington JK, Harris M, Hudson MC, et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis[J]. *J Orthop Res*, 2006, 24(1): 87-93.
- [5] Sendi P, Proctor RA. *Staphylococcus aureus* as an intracellular pathogen: the role of small colony variants[J]. *Trends Microbiol*, 2009, 17(2): 54-58. DOI: 10.1016/j.tim.2008.11.004.
- [6] 谢肇. 四肢长骨创伤后骨髓炎诊断与治疗的难点及挑战[J]. *中华创伤杂志*, 2015, 31(4): 289-293.  
Xie Z. Diagnosis and treatment of long bone posttraumatic osteomyelitis of extremities: Challenges and difficulties[J]. *Chin J Trauma*, 2015, 31(4): 289-293. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2015.04.001.
- [7] Luo F, Wang X, Wang S, et al. Induced membrane technique combined with two-stage internal fixation for the treatment of tibial osteomyelitis defects[J]. *Injury*, 2017, 48(7): 1623 - 1627. DOI: 10.1016/j.injury.2017.04.052.
- [8] Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(414): 7-24.
- [9] Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2001, 83(3): 403-407.
- [10] Hevroni A, Koplewitz BZ. Images in clinical medicine. Bone within bone--chronic osteomyelitis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8): e7.
- [11] Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(9): 1183-1196. DOI: 10.1007/s00402-013-1785-7.
- [12] Schmidt AH, Swiontkowski MF. Pathophysiology of infections after internal fixation of fractures[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2000, 8(5): 285-291.
- [13] Thonse R, Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects[J]. *J Orthop Trauma*, 2007, 21(4): 258-268.
- [14] Conway JD, Hlad LM, Bark SE. Antibiotic cement-coated plates for management of infected fractures[J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2015, 44(2): E49-53.
- [15] Yu X, Wu H, Li J, et al. Antibiotic cement-coated locking plate as a temporary internal fixator for femoral osteomyelitis defects[J]. *Int Orthop*, 2017, 41(9): 1851-1857. DOI: 10.1007/s00264-016-3258-4.
- [16] Stark WJ. The use of pedicled muscle flaps in the surgical treatment of chronic osteomyelitis resulting from compound fractures [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1946, 28: 343-350.
- [17] Smith AW. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems?[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(10): 1539-1550.
- [18] Wolcott RD, Rumbaugh KP, James G, et al. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time- dependent therapeutic window[J]. *J Wound Care*, 2010, 19(8): 320-328.
- [19] Klemm K. Die Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis mit Antibiotikahaltigen Kunststoffkugeln[C]. *Proc Symp Traumat Brno, CSSR*: 1974.
- [20] Masquelet AC, Fitoussi F, Begue T, et al. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft[J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2000, 45(3): 346-353.
- [21] Hake ME, Young H, Hak DJ, et al. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature[J]. *Injury*, 2015, 46(8): 1447-1456. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.008.
- [22] Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(5): 526-534. DOI: 10.1016/j.bjid.2013.12.005.
- [23] Damholt VV. Treatment of chronic osteomyelitis; a prospective study of 55 cases treated with radical surgery and primary wound closure[J]. *Acta Orthop Scand*, 1982, 53(5): 715-720.
- [24] Aytac S, Schnetzke M, Swartman B, et al. Posttraumatic and post-operative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(2): 159-165. DOI: 10.1007/s00402-013-1907-2.
- [25] Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis[J]. *Am J Surg*, 2004, 188(1A Suppl): 57-66.
- [26] Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M, et al. Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience[J]. *Int Orthop*, 2011, 35(11): 1725 - 1731. DOI: 10.1007/s00264-011-1221-y.
- [27] Haidar R, Der Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based? [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(9): e752-758. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.01.005.

(收稿日期:2018-03-23)

(本文编辑:闫富宏)