

· 临床报道 ·

万古霉素骨水泥链珠配合中药治疗慢性骨髓炎疗效观察

顾玉彪¹ 蒋国鹏² 谢兴文³ 许伟³ 李鼎鹏³ 黄晋³ 徐世红³

慢性骨髓炎手术失败率、感染率、复发率高,病因病机复杂,是骨科临床上常见病、疑难病之一,延迟治疗将会影响肢体外观和功能,加剧并发症(骨折、关节僵硬、畸形和罕见的癌症),威胁患者生命。目前,骨科医生所公认的慢性骨髓炎治疗原则是彻底清创、消灭死腔、骨与软组织的缺损修复及抗生素辅助的治疗^[1]。彻底完全治愈最终仍需要外科手术彻底清除病灶和有效的抗感染治疗^[2]。由于高致病菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureu, MRSA)^[3,4],长期应用抗生素会出现耐药,使慢性骨髓炎的治疗变得更加困难。中医药在治疗本病方面具有丰富的临床经验。笔者回顾性分析 30 例慢性骨髓炎患者进行手术彻底清创治疗后采用万古霉素骨水泥链珠填塞骨髓炎病灶空腔并结合中医辨证论治治疗的效果,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《实用骨科学》^[5]慢性骨髓炎诊断标准。中医辨证分型标准参照《中医伤科学》^[6]制定并根据临床症状及病程进展,将慢性骨髓炎分为热毒炽盛型、痰瘀互结型、气阴两虚型 3 型。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合慢性骨髓炎诊断标准;(2)年龄 20~60 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并严重的心、肝肾损害或极度衰弱者;(2)不能耐受中药或过敏体质;(3)长期不愈的窦道伴有皮肤癌变者;(4)骨质破坏严重,肢体功能丧失者。

3 一般资料 30 例均为 2011 年 4 月—2013

年 9 月甘肃省中医院骨肿瘤科收治的慢性骨髓炎患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 15 例。所有患者有不同程度的炎症死腔和(或)死骨片及长期窦道形成,实验室检查提示血沉(ESR)、CRP 升高,并培养出相关致病菌。两组性别、年龄、病程、感染部位及病原菌比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经甘肃省中医院伦理委员会批准通过。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组(15 例)	治疗组(15 例)
性别(例)		
男/女	10/5	13/2
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	31.7 $\pm$ 3.4	31.9 $\pm$ 3.5
病程(月, $\bar{x} \pm s$)	10.4 $\pm$ 1.3	9.6 $\pm$ 1.2
感染部位(例)		
股骨	6	5
胫腓骨	4	5
肱骨	4	3
跟骨	1	2
病原菌(例)		
金黄色葡萄球菌	7	8
表皮样葡萄球菌	5	4
铜绿假单胞菌脓杆菌	3	1
肺炎克雷伯菌	0	2

4 治疗方法 所有患者入院后常规行 X 线及 CT 等检查,以确定病变部位及死骨等情况,并进行血常规、血生化、ESR 及 CRP 等检查,以了解全身状况,纠正患者营养情况,细菌及药敏试验培养 2~3 次,选择敏感抗生素治疗 1~2 周,术后改口服 3 个月。

两组患者在硬膜外麻醉下进行清创治疗,第一步取出内固定物,必要时可用外固定架,切除窦道口周围血运欠佳的皮肤组织,扩大切口至病灶部位,用无菌针管吸出感染部位脓液并行细菌培养及药敏试验、病理检查以指导下一步用药及治疗。对感染部位进行完全彻底清创,清除所有炎性组织、死骨,打通闭合的髓腔,用磨钻将硬化骨磨至表面有针尖样渗血为宜,刮除髓腔内的细菌生物膜以预防复发。采用新洁尔灭、双氧水、生理盐水对创面、髓腔反复冲洗 3 遍,二次铺巾,更

基金项目:甘肃省中医药管理局项目(No. GZK-2015-29);兰州市人才创新创业项目(No. 2015-RC-23)

作者单位:1.上海中医药大学研究生院(上海 201203);2.甘肃中医药大学中医临床学院(兰州 730000);3.甘肃省中医院骨肿瘤科(兰州 730050)

通讯作者:谢兴文, Tel: 15002591615, E-mail: 827975272@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.03.0377

换手套,将盐酸去甲万古霉素与骨水泥按 1:5 配制,待骨水泥处于面团期、不粘手时,制成直径约 0.5 cm 的圆球或椭圆球并黏附在细钢丝上,制成链珠,将其均匀填塞于清创后的髓腔内,以填满死腔为佳,逐层缝合伤口。

治疗组在手术治疗基础上联合中药治疗,以谢兴文教授经验方“骨疽消炎汤”为主,方药组成:白花蛇舌草 25 g 蒲公英 12 g 紫花地丁 12 g 皂角刺 9 g 野菊花 15 g 连翘 10 g 金银花 10 g 玄参 15 g 土鳖虫 15 g 赤芍 9 g 甘草 3 g 守宫 1.5 g 炙全蝎 3 g。随证加减:痰瘀互结型加用胆南星、白芥子、半夏化痰祛瘀;气阴两虚型加用生地黄、黄芪、麦冬益气滋阴;热毒炽盛型加用天花粉、野菊花、黄连清热解毒。早、晚餐后 2 次煎服。每日 1 剂,两周为 1 个疗程,连续治疗 2 个月,同时予以高营养、高蛋白饮食,并禁烟酒与辛辣食物。

5 疗效评价

5.1 主要结局指标 包括有效率及复发率。

(1) 有效率定义为症状的缓解,随访期间无失败。根据《中医病证诊断疗效标准》^[7] 附骨疽的疗效评定标准:治愈:患者全身或局部的症状、体征消失,其患骨窦道完全闭合或患骨创面完全愈合,其原病灶处无死骨残留,骨膜反应消失,骨质清晰,在 1 年内无复发。显效:患者全身或局部的症状、体征基本消失,其患骨的窦道基本闭合或创面基本愈合,病灶组织产生的分泌物极少,无死骨残留,破损的骨组织正逐步地进行自我修复。好转:患者全身或局部的症状、体征部分消失,其患骨的窦道基本闭合或患骨创面部分愈合,病灶组织产生的分泌物减少,原病灶处有少量死骨残留,其骨质部分修复。无效:患者症状、体征均未消失,病灶无明显变化,患骨的窦道或创面未愈合,患骨内仍有死骨形成,骨质并未明显改善。总有效率(%) = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。(2) 复发为治疗后再次检测到的致病菌或外观或局部炎症复发迹象或窦道排脓。患者术后随访 12 个月。分别在术后 2、3、6 个月及 1 年对临床症状、影像学、血清学指标进行评估以判定是否复发。

5.2 次要结局指标 包括愈合时间、住院时间及术后 2 个 WBC、ESR、CRP 水平,均由检验科在术后 2 个月复查抽血检测。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 U 检验或 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例完成情况 两组均无脱落病例,治疗过程中所有患者无不良反应及失访。

2 两组患者总有效率及复发率比较(表 2) 治疗 2 个月后,与对照组比较,治疗组总有效率提高($P < 0.05$)。术后随访 1 年复发率明显降低($P < 0.05$)。

表 2 两组总有效率及复发率比较

组别	例数	治愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	复发 (例)	总有效率 (%)	复发率 (%)
对照	15	4	4	3	4	5	73.3	33.3
治疗	15	7	4	2	2	3	86.7*	20.0*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;下表同

3 两组术后 2 个月 WBC、ESR 及 CRP 水平比较(表 3) 与对照组比较,治疗组 WBC、ESR 及 CRP 水平明显降低($P < 0.05$)。

表 3 两组术后 2 个月 WBC、ESR 及 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9$)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
对照	15	6.53 ± 2.46	9.22 ± 2.67	6.31 ± 2.54
治疗	15	4.86 ± 2.35*	6.42 ± 3.21*	3.24 ± 1.28*

4 两组患者愈合时间及住院时间比较(表 4) 与对照组比较,治疗组愈合时间及住院时间明显缩短($P < 0.05$)。

表 4 两组患者愈合时间及住院时间比较 (天, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	愈合时间	住院时间
对照	15	40.55 ± 4.27	50.15 ± 5.19
治疗	15	35.25 ± 3.61*	42.18 ± 6.65*

讨 论

慢性骨髓炎导致组织坏死,微循环差,降低自我修复的能力,这可能与细胞凋亡或细胞膜受体表达的变化有关。病灶清除引流可用于去除窦道、瘢痕组织,死骨和异物。然而,这种治疗方法对于较大的病灶,疗效差、愈合周期长,且治疗效果不稳定。如感染不能被控制将面临可能截肢的风险。虽然这种方法从根本上解决疾病,但会引起严重的后遗症,影响患者生活质量。目前现代医学认为慢性骨髓炎病因主要包括:一为开放性创伤及患者的本身因素(高龄、糖尿病、激素长期使用等高危因素),容易发生手术后骨与软组织感染,感染后死骨对于细菌生长而言是良好的培养基^[8]。二为医源性感染,骨折后内固定物的细菌很难被人体

的免疫系统彻底消灭,引起慢性骨髓炎^[9]。中医学认为慢性骨髓炎属于“附骨疽”的范畴,其主要致病因素为火毒热盛,热盛于内,认为本疾病的形成与“热毒”密切相关,日久则“痰热互结”,可导致“气阴亏虚”,故“虚”是其本。

本研究结果显示,与对照组比较,治疗组临床疗效较好,且复发率低。以骨疽消炎汤为主方综合辨证治疗可明显改善慢性骨髓炎患者 WBC、ESR 及 CRP 指标,且愈合时间和住院时间明显缩短。分析其原因:(1)本方由五味消毒饮与仙方活命饮加减化裁而来,全方组方严谨,诸药合用,共奏清热解毒、散结化瘀、通络止痛之功。现代药理学研究也证实,仙方活命饮具有抗病原微生物、抗炎、增强免疫功能及镇痛作用^[10];五味消毒饮也具有抗大肠杆菌、绿脓杆菌等病原微生物作用^[11]。本方通过加减可减轻细菌对抗生素耐药性,从而提高疗效。(2)谢兴文教授认为在辨证论治的过程中应以八纲辨证为指导思想,在认识具体疾病的过程中应注重将病变的靶点、围靶点和整体证候特点相结合,这样对疾病的认识更加全面准确。所谓靶点即病变核心的生理和基本病理变化。围靶点是靶点周围组织的病理变化。这些症状的产生与患者整体证候特点有关,三点辨证,具体和整体相结合,使对患者的治疗更加精准,充分彰显了中医药学的治疗特色和优势。

目前临床实践表明,慢性骨髓炎的治疗中局部病灶彻底清创术是最基本的治疗手段^[12]。虽然许多学者对于彻底清创联合局部抗生素骨水泥治疗骨髓炎达成共识,但是如何彻底消灭死腔而又不增加局部抗生素高耐药性成为热门问题。目前使用抗生素骨水泥认为是治疗本病的金标准,但由于聚甲基丙烯酸甲脂(PMMA)不可降解,如果链珠超过有效的抗生素洗脱时间,其本身可能是潜在的感染因素。此外抗生素链珠不能促进骨再生,在大多数情况下,新的骨生长不能发生直至链珠取出,延迟了愈合过程。这可能增加抗生素耐药的风险,PMMA 本身也可能使人体免疫功能

下降。本试验研究结果提示手术彻底清创治疗后采用万古霉素骨水泥链珠填塞骨髓炎病灶空腔结合中医药辨证论治在消炎及提高免疫力方面可能优于单纯西医治疗。

参 考 文 献

- [1] Ikpeme IA, Ngim NE, Ikpeme AA. Diagnosis and treatment of pyogenic bone infections [J]. Afr Health Sci, 2010, 10(1): 82-88.
- [2] Canale ST, Beaty JH. 王岩译. 坎贝尔骨科手术学(美)[M]. 第 11 版. 北京:人民军医出版社, 2009:12.
- [3] Dietrich LN, Reid D, Doo D, et al. Predicting MSSA in acute hematogenous osteomyelitis in a setting with MRSA prevalence [J]. J Pediatr Orthop, 2015, 35(4): 426-430.
- [4] 马显志, 王满宜, 张伯松, 等. 窦道细菌培养在诊断慢性骨髓炎中的临床价值 [J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(1): 45-48.
- [5] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎主编. 实用骨科学 [M]. 第 4 版. 北京:人民军医出版社, 2015: 1652-1657.
- [6] 王和鸣主编. 中医伤科学 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:311-313.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京:南京大学出版社, 2007:141-142.
- [8] 周烈超, 杨英年, 李华. 骨水泥填塞治疗慢性骨髓炎 [J]. 生物骨科材料与临床研究, 2011, 8(6): 32-34.
- [9] 王文, 蔡锦方. 抗生素在骨髓炎治疗中局部应用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 14(15):1328.
- [10] 李建平, 成玉明, 王桂霞, 等. 仙方活命饮体外抑菌实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(6): 61.
- [11] 杨宏静, 李小山, 杨志波. 五味消毒饮的体外抑菌实验研究 [J]. 卫生职业教育, 2014, 10(32): 81-82.
- [12] Taki H, Krkovic M, Moore E, et al. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends [J]. Br J Hosp Med, 2016, 77 (Suppl 10): C161-C164.

(收稿:2014-10-08 修回:2016-12-30)