

文献综述

感染性胫骨不连治疗新进展

陈京伟

摘要: 感染性胫骨不连是胫骨骨不连中最难治疗的一种类型, 其原因是, 胫骨不连两断段之间存在累及骨骼的感染, 感染性胫骨骨不连发生概率较高, 处理此类疾病也较棘手。尽管感染性胫骨不连的治疗方法不断在改变和革新进步, 治愈率显著提高, 但仍是胫骨骨不连分类中最难治疗的一类, 是骨科中的疑难杂症。目前国内外的治疗方法多种多样, 但效果层次不一, 这也与感染性胫骨骨不连疾病本身复杂性有关。本文通过对国内外感染性胫骨不连治疗的体会进行综述, 为治疗提供选择。

关键词: 感染性胫骨不连; 胫骨修复; 治疗方法

中图分类号: R681.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)05-0854-03

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.05.048

近年来, 交通运输业和机械工业快速发展, 严重的小腿开放性损伤也逐渐增多, 从而导致感染性胫骨不连的发生率也逐年增高。感染性胫骨不连是指胫骨骨折大于 9 个月, 未能达到骨性连接并且在骨折部位有持续的感染^[1], 是骨不连所有类型中较难治疗的一类, 约占 1/3。治疗感染性骨不连有双重困难, 因为涉及到骨科的两个最棘手的问题——骨感染和骨不连接, 且常伴有软组织缺损、贴骨瘢痕、多处窦道瘘管、骨髓炎、骨外露、关节僵硬、多重耐药菌感染、肢体不等长、肢体功能障碍甚至复杂畸形等。多次、多种方法的治疗, 病程长, 疗效不佳。因此, 感染性胫骨不连是临床需要解决的难题和挑战。当前针对感染性胫骨不连的治疗仍存在分歧, 尚无国内外专家治疗共识指南。感染性胫骨不连的治疗目标是, 彻底控制清除感染, 获得坚实的骨折愈合, 最大限度改善保留肢体的功能。目前治疗选择主要包括, 彻底清除坏死组织和死骨、传统重建(开放植骨)、软组织覆盖、抗生素骨水泥局部应用和骨折端坚强固定及骨搬运技术等^[2]。随着医疗科技的发展, 一些新的治疗办法被临床所证实。根据感染性骨不连的不同类型选择适合的治疗手段, 是确保疾病治愈的关键。

1 局部病灶清除 抗生素联合局部植骨疗法

感染性骨不连彻底清创是关键。感染性病灶的扩大切除, 炎性组织瘢痕、窦道、瘘管要完整切除干净, 切除范围要超过正常组织层。骨髓炎病灶清除要彻底, 死骨彻底切除, 骨质断面颜色为鲜红色(红辣椒征)。感染性骨不连需先清除感染, 主要有两种方法控制或消除感染, 一是持

续滴注引流, 另一种为局部感染病灶使用抗生素珠链。滴注引流是将抗生素溶于盐水, 持续将抗生素滴注到病灶并引流, 此方式应用较广泛, 常用于治疗局部感染。目前, 单纯滴注引流使用抗生素时, 抗菌效果不佳, 主要作为一种辅助疗法用于控制骨髓炎感染病灶。

国外学者曾指出, 病灶使用抗生素珠链, 是将含有敏感抗生素的珠链植入到胫骨感染病灶。此疗法与传统的静脉给药及口服抗生素比较, 有更多优点且效果更加明显。Sala 等^[3]的一个前瞻性随机临床试验, 使用抗生素骨水泥治疗慢性骨髓炎和感染的骨折不愈合, 18 例中有 1 例失访, 结果 17 例有 15 例感染控制, 骨不连愈合。待感染消失后, 再使用稳定的内固定治疗骨不连, 然而, 这种方法在承受重量时是否能保持稳定性尚不确定, 而且增加了卧床时间和相应的风险。Noh 等^[4]报道一例右股骨转子下骨折出现感染性骨不连的老年患者, 最终该患者使用抗生素水泥涂层的髓内钉成功治疗感染和骨不连。抗生素骨水泥装置不能被机体吸收, 也无力学稳定作用, 不能提供足够的稳定性。因此, 抗生素骨水泥装置的应用, 需要进一步研究和探索。

2 植骨疗法

感染性骨不连的清创术后填充骨缺损是骨科医生的挑战。国外学者^[5]提出行开放性植骨治疗, 可以不闭合创面: 彻底清创术后, 将取自髂骨等部位的自体松质骨直接植入至骨不连处, 创面保持开放。Deng 等^[6]以开放性植骨疗法治疗感染性骨不连 24 例, 疗效满意。开放性骨移植适用于局部软组织条件较差和感染性不愈合的患者, 然而, 潜在的问题包括频繁地需要治疗以及在医院中花费更长的时间。近年来, 封闭负压引流技术修复创面体现较大优势。Chao 等^[7]的一项动物实验研究表明, 真空辅助闭合(vacuum

assisted closure, VAC) 与开放性骨移植相结合促进免骨移植血管形成。VAC 与开放性骨移植相结合, 目前主要用于复杂的开放性胫骨骨折与软组织缺损的联合。因为它可以缩短骨折愈合时间和肉芽组织覆盖伤口的时间, 已得到临床医生广泛认可。

Masquelet 诱导的膜技术治疗大段骨缺损取得了良好的临床效果, 但是目前这项技术面临的最大挑战是需要大量的骨移植来填补第二阶段的节段性缺损, 自体松质骨供应非常有限。Gupta 等^[8]文献报道, 42 例患者使用 Masquelet 诱导的膜技术治疗 4-12 cm 的感染性节段性长骨缺损, 结果 34 例患者实现了骨愈合, 证实 β 三磷酸钙 (β tri-calcium phosphate, β -TCP) 是一种有效且安全的自体骨移植扩增器, 用于 Masquelet 对长骨感染性节段间隙骨不连的两阶段治疗。

3 结合外固定支架的肢体延长法及骨搬运法

外固定支架治疗感染性胫骨不连的理念^[9]源自于俄罗斯学者 Ilizarov 经过多年动物实验及临床观察得出的生物学理论(张力—应力学说)。Ilizarov 环形外固定支架治疗感染性胫骨不连具有创伤小, 对周围软组织干扰小, 可纠正畸形提供稳定外固定, 可减少骨不连两端剪切、旋转、分离等。Ilizarov 外固定支架的肢体延长法是, 彻底清创及截除骨不连后骨折端直接对接加压, 同时肢体缩短。当胫骨骨不连处愈合后, 再重新在胫骨干骺端截骨延长肢体。许永秋等^[10]对 40 例胫骨感染性骨不连合并软组织缺损患者进行了病灶彻底切除及干骺端截骨搬运术, 骨延长 4~12cm, 全部获得愈合, 显示出了骨搬运技术治疗胫骨感染性骨不连显著疗效。Bhardwaj 等^[11]报道一项回顾性队列研究, 对 50 名感染的长骨骨不连患者在 Ilizarov 环固定器和导轨固定器治疗中的接受度、并发症及功能结果, 发现导轨固定器显示出比 Ilizarov 更好的疗效。

Ilizarov 外固定支架骨搬运疗法要点是, 感染部位彻底清创截骨后, 维持下肢长度, 在胫骨干骺端截骨。但同时也指出, 急性缩短及延长下肢治疗感染性胫骨不连存在一定风险, 对部分小腿软组织缺损不是很大的病例, 小腿的血供将因急剧缩短造成的软组织堆积而受影响, 导致一系列并发症。对骨折端愈合及新骨生成不利, 建议急性缩短的长度应在 6cm 内。在手术后 7~10 天, 每天按一定频率 0.75~1.0 mm, 3~4 次/天牵拉截骨两端, 持续到两骨折端连接。卢炎君等^[12]文献研究采用手风琴技术治疗 11 例胫骨骨不连患者, 骨断端接触后以 0.85 mm/d 的频率对断端进行压缩 1 周, 之后再以 0.85 mm/d 的频率牵伸 2~3 周, 接着以相同速度压缩至原位, 压缩期与牵伸期之间有 1 周的间歇期。文献显示在治疗胫骨不连的愈合时间、肢体功能上此技术疗效显著。

4 显微外科技术应用

显微技术的发展和进步以及显微器械的革新, 带吻合血管的游离骨移植得到广泛应用。在彻底清创和病骨切除后呈现大段骨缺损伴软组织缺失的病例, 可用带血管的骨-皮瓣游离移植填补缺损, 或者行带血管蒂的邻位骨移植填补缺损, 同时结合抗生素治疗。樊建新等^[13]报道了吻合血管蒂游离腓骨肌皮瓣移植并植骨治疗胫骨骨髓炎骨缺损 9 例, 并获得术后 6 个月~4 年随访, 移植骨与胫骨在术后 6~18 个月获得骨性愈合, 而且移植腓骨逐渐增粗, 恢复原骨的生物强度, 在拆除外固定辅助后基本可完全负重行走。任高宏等^[14]运用吻合旋髂深血管髂骨瓣移植联合外固定架治疗 28 例感染性长骨缺损, 并获得 8~50 个月随访, 髂骨瓣移植后的愈合时间平均 6.5 个月, 出现胫骨再骨折 1 例, 未出现骨不愈合的病例。且双下肢等长, 行走负重良好。

从理论上讲, 活体任何一个部位的骨组织, 均有可能作为带血管的供骨移植于受区。在治疗感染性胫骨不连时, 应因地制宜, 扬长避短, 选取供区。临床上, 对感染性胫骨不连骨重建一般以腓骨为首选。带血管蒂骨瓣在感染性骨不连的治疗中应用广泛, 但也存在许多缺陷, 如要受血管蒂长度的限制以及需要显微血管吻合技术的支持。另外, 供区也存在不少并发症, 术后长期疼痛、感染、感觉异常以及功能活动度下降等^[15]。这就需要进一步提升相关技术, 克服这些缺陷和并发症。

5 物理疗法

用于骨不连的物理疗法主要包括电刺激、冲击波以及高压氧等疗法。物理疗法一般为无创治疗, 无需手术, 减少了患者的痛苦, 降低了治疗费用。Golstein 等^[16]在关于电刺激治疗的文章中提到, 在所得 4 篇 Meta 分析中, 有一篇结果尚不能充分支持电刺激可以作为治疗骨不连的一个有效手段, 另外 3 篇却支持电刺激可以作为治疗骨不连的一个有效手段。因此, 需要进一步的大规模、多中心、随机对照试验解决当前的不确定性。

Assiotis 等^[17]关于脉冲电磁场治疗胫骨骨折延迟愈合和不连的一个前瞻性临床研究和文献之回顾显示, 经电磁治疗的 44 个病例, 有 34 个骨折愈合, 总愈合率为 77.3%。电磁场治疗适应证广, 无并发症, 操作简单, 对感染性骨不连也可应用。缺点是对有内外固定金属物的患者不能使用。高压氧用于感染性骨不连, 可增加骨髓内的氧分压, 局部氧活性吞噬细胞吞噬消除异物及死亡组织的能力增强, 病灶清除加速, 且同时局部氧分压的增高也有利于控制髓腔内感染。Bose 等^[18]通过对大鼠骨髓炎模型进行高压氧治疗试验, 病灶局部在治疗后与治疗前比较, 细菌计数明显降低且具明显统计学意义。随着临床科研的不断深入, 必将广泛应用于骨不连患者。

6 组织工程技术疗法

组织工程技术治疗骨不连,包括人工替代骨的应用,自体骨髓干细胞移植,骨细胞诱导因子注射等。人工替代骨的理化特性优良,生物组织相容性好且无毒副作用。王元山等^[19]报道 11 例需清创的四肢长骨感染性骨不连,彻底清创后均植入负载万古霉素的硫酸钙,术后随访平均 14 个月,11 例感染均得到控制,硫酸钙植入后 3~4 个月完全吸收并被新生骨逐渐替代,10~15 个月骨不连均骨性愈合。Friedenstein 于 20 世纪 70 年代发现,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)在体外不同的诱导条件下可以分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等多种细胞,可向骨不连部位提供成骨细胞、间充质细胞和细胞因子,促进骨生长及愈合。Maiti 等^[20]报道一项动物实验研究,证实同种异体和异种 BMSCs 促进了骨缺损的更快愈合。BMSCs 在体内含量较低,目前常在髂前上棘采集骨髓并浓缩后注射到骨不连处。自体骨髓干细胞移植常与骨不连的其他疗法联合应用,效果优于单一疗法治疗骨不连。自体骨髓干细胞移植创伤小,并发症较低,且不存在免疫反应,临床应用的前景较好。

骨细胞诱导因子包括转化生长因子家族、骨形成蛋白等,动物实验中证实可有骨诱导潜能,目前应用较多的还是重组人骨形态发生蛋白(recombinant human bone morphogenetic protein, rhBMP)。rhBMP-7 经多次临床实验证实,治疗骨不连是安全有效的。一项国外多家医院进行的前瞻性随机对照研究中,报道 124 例胫骨不连治疗结果,发现 rhBMP-7 同自体骨髓移植有同等疗效,且 rhBMP-7 供骨区损伤轻,并发症少。

7 展望

感染性胫骨不连发病率高、治疗困难,目前仍是临床骨科中的疑难杂症。治疗感染性胫骨不连首先彻底清创,控制和清除感染。针对骨折端缺损小的闭合感染性骨不连,优先考虑局部抗生素联合局部植骨疗法。对于开放的感染性胫骨不连,可采用开放植骨疗法。需注意,骨缺损较大时,选用显微外科技术或者外固定支架治疗,效果良好。当骨缺损较大且伴软组织缺损,但肢体等长无畸形时,运用显微技术行带血管的骨移植效果良好。对于小腿不等长,或者下肢畸形的感染性骨不连,环形外固定架可有效的对小腿进行骨延长,纠正下肢畸形。

物理及组织工程技术也对感染性胫骨不连的治疗凸显了许多优点,特别是组织工程技术的运用,为感染性骨不连的治疗研究开拓了新的方向。但是目前治疗感染性胫骨不连的临床研究较少,所收集的数据及得出结论多来自动物实验研究,相关临床研究需进一步完善。相信随着对感染性胫骨不连的原因认识提高以及治疗研究深入,组织工

程技术将更广泛的运用于治疗感染性胫骨不连。

参考文献:

- [1] Schottel PC, O' Connor DP, Brinker MR. Time Trade-Off as a Measure of Health-Related Quality of Life: Long Bone Nonunions Have a Devastating Impact[J]. Bone Joint Surg Am, 2015, 97(17): 1406-1410.
- [2] Dar TA, Dhar SA, Mir NA, et al. Antibiotic Impregnated Cement Coated Ilizarov Rod For The Management Of Infected Non Union Of Long Bone[J]. Acta Orthop Belg, 2017, 83(4): 521-526.
- [3] Sala F, Thabet AM, Castelli F, et al. Bone transport for postinfectious segmental tibial bone defects with a combined ilizarov/taylor spatial frame technique[J]. Orthop Trauma, 2011, 25(3): 162-168.
- [4] Noh JH, Koh SJ, Lee KH. Treatment of Proximal Femur Osteomyelitis Occurred after Proximal Femoral Nail Antirotation Fixation, with Antibiotic Cement-coated Tibia Intramedullary Nail: A Case Report[J]. Hip Pelvis, 2018, 30(1): 45-52.
- [5] Akagi H, Ochi H, Kannno N, et al. Clinical efficacy of autogenous cancellous bone and fibroblast growth factor 2 combined with frozen allografts in femoral nonunion fractures[J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2013, 26(2): 123-129.
- [6] Deng K, Yu AX, Xia CY, et al. Combination of negative pressure wound therapy with open bone grafting for bone and soft tissue defects[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(3): 468-472.
- [7] Chao Hu, Taogen Zhang, Bin Ren, et al. Effect of Vacuum-Assisted Closure Combined with Open Bone Grafting to Promote Rabbit Bone Graft Vascularization[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(5): 1200-1206.
- [8] Gupta S, Malhotra A, Jindal R, et al. Role of Beta Tri-calcium Phosphate-based Composite Ceramic as Bone-Graft Expander in Masquelet's-Induced Membrane Technique[J]. Indian J Orthop, 2019, 53(1): 63-69.
- [9] 秦泗河. 外固定与肢体重建——走向中国化 Ilizarov 技术时代[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(4): 289-291.
- [10] 许永秋, 王文权, 卢庆弘, 等. Ilizarov 骨搬运技术治疗胫骨感染性骨不连的临床疗效[J]. 广西医学, 2018, 40(14): 1614-1615.
- [11] Bhardwaj R, Singh J, Kapila R, et al. Comparison of Ilizarov Ring Fixator and Rail Fixator in Infected Nonunion of Long Bones: A Retrospective Followup Study[J]. Indian J Orthop, 2019, 53(1): 82-88.
- [12] 卢炎君, 张永红, 王栋, 等. 手风琴技术治疗胫骨骨折延迟愈合或不愈合[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(1): 30-35.
- [13] 樊建新, 许景红, 王东学, 等. 吻合血管蒂游离腓骨肌皮瓣移植并植骨治疗胫骨骨髓炎骨缺损[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2013, 28(12): 1218-1219.
- [14] 任高宏, 蒋桂勇, 林庆荣. 旋髂深血管髂骨瓣移植联合外固定架治疗长骨感染性骨缺损[J]. 中华显微外科杂志, 2015, 38(6): 550-556.
- [15] 张彦龙, 王泳, 彭阿钦. 骨搬运联合开放植骨和负压封闭引流技术治疗胫骨感染性骨缺损[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(2): 141-146.
- [16] Goldstein C, Sprague S, Petrisor BA. Electrical stimulation for fracture healing: current evidence[J]. Orthop Trauma, 2010, 24(1): 62-65.
- [17] Assiotis A, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature[J]. Orthop Surg Res, 2012, 7(24): 789-793.
- [18] Bose D, Kugan R, Stubbs D, et al. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team[J]. Bone Joint J, 2015, 97(6): 814-817.
- [19] 王元山, 陈建明, 陈雪松, 等. 负载万古霉素人工骨与外固定架治疗感染性长骨不连[J]. 西南国防医药, 2012, 22(11): 1206-1207.
- [20] Maiti SK, Shivakumar MU, Mohan D, et al. Mesenchymal Stem Cells of Different Origin-Seeded Bioceramic Construct in Regeneration of Bone Defect in Rabbit[J]. Tissue Eng Regen Med, 2018, 15(4): 477-492.

(收稿: 2019-02-13 发表: 2019-09-30)