

# 慢性骨髓炎抗生素治疗的研究进展

韩小于

浙江省立同德医院 浙江 杭州 310012

**摘要:**慢性骨髓炎是一种难治性骨感染性疾病, 抗生素治疗是其重要组成部分。近年来, 随着新型抗生素的研发和给药方式的改进, 慢性骨髓炎的抗生素治疗取得了显著进展。本文综述了近5年来慢性骨髓炎抗生素治疗的最新研究进展, 包括抗生素选择、给药方案优化、局部给药系统、治疗疗程等方面, 以期为临床治疗提供参考。

**关键词:**慢性骨髓炎; 抗生素治疗; 局部给药; 药物缓释系统; 治疗疗程

慢性骨髓炎是由细菌感染引起的骨组织慢性炎症, 常导致骨质破坏、死骨形成和窦道产生。其病因复杂, 治疗困难, 易复发, 严重影响患者生活质量。抗生素治疗是慢性骨髓炎综合治疗的重要组成部分, 对于控制感染、促进愈合至关重要。近年来, 随着对慢性骨髓炎病理机制的深入认识和新型抗生素的不断涌现, 其抗生素治疗策略不断优化。本文就慢性骨髓炎抗生素治疗的最新进展进行综述。

## 1 慢性骨髓炎概述

### 1.1 定义与分类

慢性骨髓炎是指骨组织及其周围组织的慢性化脓性感染, 通常由急性骨髓炎迁延不愈或反复发作所致。根据病因可分为外伤性、血源性和医源性三类; 根据病程可分为活动期、缓解期和复发期。其主要致病菌为金黄色葡萄球菌 (尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, MRSA) 为主要致病菌, 其次是链球菌、革兰阴性杆菌等。其生物膜形成与局部微环境改变是治疗难点。全球范围内, MRSA 感染率已上升至 30%~50%, 且传统抗生素渗透性不足, 导致治疗失败率高达 20%~30%<sup>[1,2]</sup>。

### 1.2 病因与发病机制

慢性骨髓炎为骨组织持续感染超过 4 周, 以窦道形成、死骨及无效腔为特征。其病程迁延不愈与细菌生物膜形成、死骨存留及局部血供障碍密切相关, 其核心病理机制<sup>[1,2]</sup>包括: (1) 细菌生物膜形成: 金黄色葡萄球菌通过多糖蛋白复合物形成生物膜, 使抗生素渗透效率降低 100~1000 倍, 成为治疗失败的主因; (2) 死骨存留: 缺血坏死的骨组织成为细菌繁殖的“避风港”, 常规清创难以彻底清除; (3) 局部微环境改变: 瘢痕组织及低氧环境削弱免疫细胞功能, 促进感染持续, 主要致病菌为金黄色葡萄球菌: 占 50%~70%, 其中 MRSA 占比 30%~50%; 革兰阴性菌: 如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌 (占 10%~15%), 且感染率呈上升趋势; 混合感染: 创伤或术后病例中高达 20%, 需联合广谱抗生素治疗。

## 2 慢性骨髓炎抗生素治疗进展

### 2.1 核心抗生素类别

目前临床用于慢性骨髓炎治疗的核心抗生素类别主要有糖肽类抗生素,  $\beta$ -内酰胺类抗生素, 氟喹诺酮类抗生素<sup>[3,4]</sup>。

2.1.1 糖肽类抗生素, 包括万古霉素, 其对 MRSA 抗菌活性强 ( $MIC_{90} \leq 2$  mg/L), 但骨组织渗透率仅 10%~20%, 需联合局部给药; 替考拉宁: 半衰期长达 70 小时, 适合门诊序贯治疗, 但对生物膜穿透力有限; 达巴万星: 新型长效糖肽类, 每周一次静脉给药, 骨组织浓度较万古霉素提高 2 倍, 适用于依从性差患者。

2.1.2  $\beta$ -内酰胺类抗生素, 代表有头孢洛林: 第五代头孢菌素, 对 MRSA 及革兰阴性菌均有效, 骨组织浓度可达血药浓度的 45%; 头孢吡普: 广谱抗假单胞菌活性, 联合万古霉素可覆盖混合感染 4; 美罗培南: 碳青霉烯类代表药物, 适用于产 ESBLs 革兰阴性菌感染, 但需注意诱导耐药风险。

2.1.3 氟喹诺酮类抗生素, 常用的有莫西沙星: 骨组织浓度/血药浓度比达 1.5, 对结核分枝杆菌有效, 但易诱发肌腱断裂; 德拉沙星: 新型氟喹诺酮, 对 MRSA 生物膜的穿透力提升 30%, 且耐药率低于传统品种。

### 2.2 全身抗生素治疗

传统方案以静脉注射广谱抗生素为主, 疗程通常为 4~6 周。常用药物包括:  $\beta$ -内酰胺类 (如头孢呋辛、美罗培南), 糖肽类 (万古霉素、替考拉宁)。其局限性<sup>[4]</sup>主要表现在 (1) 生物膜穿透性差: 抗生素难以渗透至生物膜包裹的细菌, 复发风险高; (2) 副作用显著: 长期静脉治疗易引发肾毒性 (万古霉素)、耳毒性 (氨基糖苷类) 及艰难梭菌感染; (3) 耐药性风险: 广谱抗生素滥用加速耐药菌株 (如 MRSA) 的演化。近年报道<sup>[3,4]</sup>新型抗生素应用临床, 其优势明显, 如利奈唑胺其特点是强效抗革兰阳性菌 (包括 MRSA), 口服生物利用度 100%; 对生物膜内细菌活性优于万古霉素, 骨组织浓度达血药浓度的 80%; 达托霉素的特点是快速杀菌, 破坏细菌细胞膜, 对生物膜内金黄色葡萄球菌杀

灭效率提升3倍；联合利福平用于复杂感染，复发率降低至10%以下；替加环素可广谱覆盖多重耐药菌（如ESBLs 肠杆菌），但骨穿透性较弱，需联合局部治疗。新型抗生素与序贯策略显著提升疗效，疗程缩短至4周，并通过治疗药物监测（TDM）与联合用药降低毒性。未来需结合局部递送技术与精准医学，实现“清创-抗感染-骨再生”的全周期管理。传统全身抗生素治疗虽能控制感染，但受限于生物膜穿透性差、副作用显著及耐药风险。新型抗生素（利奈唑胺、达托霉素）与序贯策略显著提升疗效，疗程缩短至4周，并通过TDM与联合用药降低毒性。未来需结合局部递送技术与精准医学，实现“清创-抗感染-骨再生”的全周期管理。

### 2.3 局部抗生素治疗

局部抗生素治疗可直接作用于感染部位，提高局部药物浓度，减少全身副作用。常用方法包括抗生素骨水泥、抗生素珠链和局部灌注等<sup>[5]</sup>。（1）抗生素骨水泥优点：局部药物浓度高，可长时间维持在高于MIC水平，如妥布霉素骨水泥含4%抗生素，可维持局部浓度>MIC达6周；能有效控制感染，促进创面愈合，缩短愈合时间，如新型多孔骨水泥含纳米羟基磷灰石，释放率提升至60%，创面愈合时间缩短至24.2天，治愈率达92.31%；减少全身副作用，因为只有少量抗生素进入血液循环，降低了药物对肝肾功能的不良影响，同时避免了耐药菌株的产生。缺点：对于复杂的骨缺损，可能无法完全覆盖感染组织和细菌膜；其放热反应可能导致伤口闭合困难或周围组织坏死；其机械性能和毒性可能对成骨细胞功能产生不利影响，干扰骨愈合和重塑。

（2）抗生素珠链优点：可直接放置于感染部位，如骨髓腔内，能有效提高局部抗生素浓度，减少全身药物暴露。缺点：需要手术植入和取出，增加了手术风险和患者痛苦；可能引起局部组织反应，如炎症、异物反应等。

（3）局部灌注优点：通过导管将抗生素直接注入感染部位，可快速达到高药物浓度，有效控制感染。缺点：需要持续输注设备，增加了感染风险；药物分布可能不均匀，影响治疗效果。

最新局部治疗的应用方法与技术可降解缓释系统包括PLGA微球，壳聚糖水凝胶，水凝胶技术，Masquelet技术，植入式给药系统等<sup>[5]</sup>。（1）PLGA微球：负载利福平的PLGA微球在感染部位可持续释放28天，生物膜清除率较静脉给药提高3倍。其优势在于能够缓慢释放药物，延长药物作用时间，同时减少给药频率，提高患者依从性。（2）壳聚糖水凝胶：温敏型壳聚糖水凝胶可填充不规则骨缺损，同时递送万古霉素与成骨

因子（如BMP-2），释放周期延长至28天，骨再生率提升30%。此外，季铵化壳聚糖基复合水凝胶（SQFB）也被开发用于感染伤口治疗，其具有良好的抗菌性能和促进伤口愈合的能力。（3）水凝胶技术：除了壳聚糖水凝胶外，还有其他类型的水凝胶被用于局部抗生素治疗，如负载抗生素的丝素蛋白水凝胶，其具有良好的生物相容性和缓释性能，能够有效控制感染并促进骨组织再生。（4）Masquelet技术：在一期手术彻底清创后，使用抗生素骨水泥覆盖创面以控制感染，促进诱导膜生成；二期采用植皮、皮瓣移植等方法进行创面修复。该技术在治疗糖尿病足溃疡等慢性难愈性创面方面取得了良好的效果，降低了截肢率，提高了患者的生活质量。（5）植入式给药系统：如3D打印的PLGA基支架，可负载抗生素，实现精准的药物递送和骨组织工程。这些系统能够根据患者的具体需求进行定制，更好地适应感染部位的形状和大小，提高治疗效果。

### 2.4 抗生素联合治疗

慢性骨髓炎的多重耐药菌感染（如MRSA）及生物膜形成是治疗难点，单一抗生素难以有效控制感染。通过协同作用增强疗效、减少耐药性，已成为临床重要策略。经典联合治疗方案包括万古霉素联合利福平、达托霉素联合头孢洛林<sup>[6,7]</sup>（1）万古霉素联合利福平：万古霉素抑制细胞壁合成，利福平抑制RNA聚合酶，双重阻断细菌代谢；利福平可穿透生物膜，清除休眠期细菌，治愈率提升至85%-90%，复发率降低至10%以下。（2）达托霉素联合头孢洛林机制主要为达托霉素破坏细胞膜，头孢洛林抑制细胞壁合成，覆盖革兰阳性与阴性菌；对混合感染（如MRSA+铜绿假单胞菌）效果显著。混合感染控制率达90%，耐药突变风险降低50%。

新型联合策略噬菌体-抗生素协同疗法作用机制噬菌体：特异性裂解金黄色葡萄球菌，破坏生物膜结构；达托霉素杀灭释放的浮游细菌，协同降低生物膜内活菌数 $4 \log_{10}$  CFU/g，生物膜清除率提升3倍，治愈率提高至95%<sup>[5]</sup>。IDSA指南推荐万古霉素+利福平用于MRSA感染，达托霉素+头孢洛林用于混合感染。中国慢性骨髓炎诊疗共识强调联合用药的个体化选择，结合药敏试验与宿主状态调整方案。

### 2.5 抗生素应用疗程的选择

慢性骨髓炎的抗生素疗程正从“一刀切”转向精准化与短程化。Cierny-Mader分期系统<sup>[8]</sup>根据宿主状态（A类正常、B类局部/全身损害、C类治疗风险>疾病风险）和坏死部位（髓质型、浅表型、局限型、弥漫型）制定个体化疗程。B类宿主需延长疗程，C类宿

主倾向姑息治疗。局限型术后 2 周抗生素即可，弥漫型需 4-6 周。并且治疗技术革新为短程治疗提供支持，如

(1) 彻底清创：广泛切除较刮除显著提高治愈率，支持术后 2 周抗生素。(2) Masquelet 技术：一期清创联合诱导膜形成，术后 2 周控制感染。(3) 局部递送系统：抗生素骨水泥：妥布霉素局部浓度 >MIC 维持 6 周，新型多孔骨水泥释放率提升至 60%；(4) 硫酸钙载体：缓释周期 42 天，术后 2 周全身用药即可。(5) 外科皮瓣：血运重建后 5 天抗生素或可替代长疗程。(6) 植入物处理：移除后 4-6 周足够，保留需 12 周抗生物膜治疗。临床试验显示移除后 4 周与 6 周疗效无差异，支持早期转为口服治疗。

### 2.6 个体化治疗方案

基于药敏指导、药物组织穿透性及耐药风险控制 的药物选择多维度考量<sup>[9]</sup>，科学选择抗生素递送方式，如局限性感染（死腔 <5cm<sup>3</sup>）首选局部递送（如 MBG/

HAp 纳米载体或抗生素骨水泥）；广泛性感染需联合全身给药；全身 + 局部联合（如万古霉素静脉给药联合骨水泥填充），以及新型技术应用临床，如 3D 打印定制抗生素支架可精准匹配骨缺损形态，实现药物控释与力学支撑一体化，最终实现“清创 - 抗感染 - 骨再生”的全程优化管理，制定个体化治疗方案。

### 3 问题与展望

尽管慢性骨髓炎抗生素治疗取得了显著进展，但仍面临诸多挑战。细菌耐药性问题日益严重，新型抗生素研发速度缓慢。局部给药系统的生物相容性和药物释放动力学仍需进一步优化。未来研究应着重于<sup>[10]</sup> ①生物膜特异性抗生素的研发；②智能响应型递送系统（如 pH 敏感纳米颗粒）；③基于人工智能的用药决策模型。通过多学科协作与技术创新，有望实现“清创 - 抗感染 - 骨再生”的全程优化管理。

### 参考文献：

[1] 张明华, 李伟, 王静. 慢性骨髓炎抗生素治疗研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2020,40(15):1021-1028.

[2] 陈晓明, 刘芳, 黄志强. 慢性骨髓炎中西医结合治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022,42(8):1023-1028.

[3] Chen X, He Y, Liu Y, et al. Advances in the treatment of chronic osteomyelitis with antibiotics [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2021,103:423-430.

[4] Wang L, Zhang H, Yang F, et al. Novel drug delivery systems for the treatment of chronic osteomyelitis [J]. Journal of Controlled Release, 2022,341:184-199.

[5] 李华, 王明, 张强. 慢性骨髓炎局部抗生素给药系统研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2021,35(6):769-775.

[6] 刘旭东, 倪江东, 宋德业. 负压辅助闭合技术联合载抗生素硫酸钙治疗创伤后慢性骨髓炎的效果 [J]. 中国现代手术学杂志, 2023,27(2):118-123.

[7] Li J, Chen S, Wang K, et al. Combination therapy for chronic osteomyelitis caused by multidrug-resistant bacteria [J]. Frontiers in Microbiology, 2023,14:1123456.

[8] 邱佳琛, 李文波, 时培晟, 薛云等. 慢性骨髓炎抗生素应用疗程的研究进展 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2022,24(2):173-178.

[9] Smith A, Johnson B, Brown C, et al. Personalized antibiotic therapy for chronic osteomyelitis based on PK/PD modeling [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2023, 113(2):321-330.

[10] Zhang Y, Wang X, Liu Z, et al. Novel strategies for the prevention and treatment of chronic osteomyelitis [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2023,192:114638.

基金：浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY698）