

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.019

· 病例报告 ·

## 利奈唑胺治疗反复发作脊柱术后植入物感染 1 例

### Linezolid treatment on recurrent spinal implant infection: a case report

蒲彰雅 (PU Zhang-ya), 余治健 (YU Zhi-jian), 白冰 (BAI Bing), 林佛君 (LIN Fo-jun), 韩雪莹 (HAN Xue-ying), 邓向斌 (DENG Xiang-bin), 刘晓军 (LIU Xiao-jun), 邓名贵 (DENG Ming-gui), 李多云 (LI Duo-yun), 邱宇 (QIU Yu), 邓启文 (DENG Qi-wen)

(广东医科大学附属深圳市南山区人民医院 深圳市内源性感染诊治研究重点实验室, 广东 深圳 518052)

(Shenzhen Key Laboratory for Endogenous Infection, The Affiliated Shenzhen Nanshan People's Hospital of Guangdong Medical University, Shenzhen 518052, China)

[关键词] 植入物感染; 脊柱手术; 脊椎关节病; 手术部位感染; 利奈唑胺; 医院感染

[中图分类号] R181.3<sup>+</sup>2 R681.5<sup>+</sup>2 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2016)06-0432-04

脊柱术后植入物感染(spinal implant infection)属于难治性感染,需在系统分析患者基础状况、临床症状、影像学及实验室检查、病原菌类型及病原菌耐药谱的基础上,综合应用内外科治疗手段给予患者个体化治疗,治疗相对困难。治疗方法通常需要在静脉使用抗菌药物的基础上,联合外科清创、持续引流和内固定取出等外科治疗措施。部分患者可能造成内固定失败、局部愈合不良、神经功能障碍、假关节形成,甚至死亡等严重后果。本院于 2014 年 10 月—2015 年 2 月诊治 1 例脊柱术后植入物感染反复发作患者,现将其诊断和治疗情况总结分析如下。

#### 1 病历资料

1.1 既往诊治病史 患者,男性,50 岁,已婚,餐饮行业,既往有“高血压病、高脂血症”,一直口服降压降脂药物(具体药物名称不详),6 年前在某三级甲等医院行腰 4/5 椎间盘突出症手术(具体手术名称不详),术后间断腰痛,近半年于弯腰、久坐后腰痛加重伴右下肢放射痛。2014 年 10 月 6 日因“腰椎间盘突出症术后腰痛 6 年,加重伴右下肢放射痛半年”为主诉来本院就诊,并收治入院。入院诊断:(1)腰

椎管狭窄,(2)腰 4/5 椎间盘突出症术后复发,(3)腰 5/骶 1 椎间盘突出,(4)高血压病(2 级,高危组),(5)高脂血症。入院后行“腰 4/5 椎间盘突出术后髓核摘除+椎间植骨融合+椎弓根钉棒系统内固定术”,手术过程顺利。术后第三天患者出现发热,体温最高达 39.4℃,伴有畏寒、寒战、头痛、头晕等不适,切口处疼痛,有红肿、渗液。体格检查:WBC  $12.6 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白(CRP):312.5 mg/L;腰椎 MRI:腰背部皮下及椎旁、椎后软组织积液、血肿;同时反复行血培养+切口分泌物培养,培养结果均提示为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)。考虑为患者术后植入物感染,遂给予万古霉素(0.5 g 静脉滴注,1 次/6 h)治疗 16 d,患者症状体征明显改善,要求出院。

1.2 本次诊治病史 患者于 2014 年 11 月 4 日再次因“腰 4/5 椎间盘突出症翻修术后 25 d,发热 5 h”为主诉入本院治疗。入院时体格检查:体温 38.9℃,切口左侧上缘可触及一个 4 cm×4 cm 轻压痛区域,表面皮温增高,无明显发红,无波动感及脓性分泌物,复查炎性指标明显升高;腰椎 MRI:植入物周围软组织感染明显(见图 1-A),血培养及药敏结果提示为 MRSA 感染并对利奈唑胺敏感,遂予以利奈唑

[收稿日期] 2016-03-01

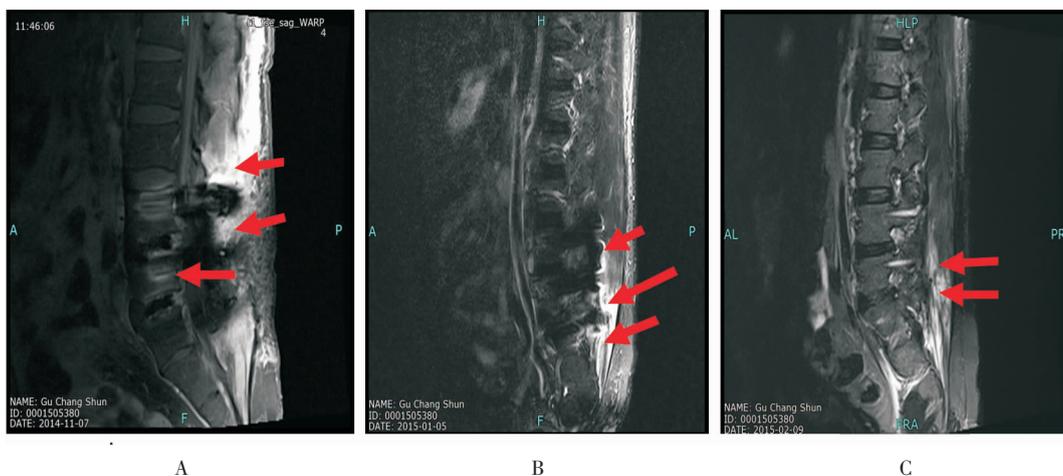
[基金项目] 深圳市科技创新委基础研究基金项目(JCYJ20150402152130167)

[作者简介] 蒲彰雅(1989-),女(瑶族),湖南省怀化市人,硕士研究生,主要从事细菌耐药性研究。

[通信作者] 邓启文 E-mail:qiwendeng@hotmail.com

胺(600 mg 静脉滴注,1 次/12 h)治疗 13 d,后改为利奈唑胺(600 mg,1 次/12 h)口服 20 d(共治疗 33 d)后体温正常,症状好转停药。停药 6 d 后患者再次出现发热,体温最高达 38.6℃,无畏寒、寒战等伴随症状,给予利奈唑胺(300 mg 静脉滴注,1 次/12 h)联合利福平(0.45 g 口服,1 次/24 h)治疗 1 个月。期间患者体温仍有波动,并多次复查 MRI:椎旁、椎后软组织感染仍较为明显(见图 1-B),考虑抗菌药物治疗效果不理想,遂联合外科治疗手段行“脊柱后路切开清创+腰 4-骶 1 椎弓根螺钉内固定取出+置管引流术”。术中可见双侧腰 4+骶 1 螺钉周围有少许脓性分泌物和炎性肉芽组织,依次取出

螺钉及横连,清除周围炎性组织,并用双氧水、碘伏反复冲洗,因椎间植骨及周围未见明显感染,遂予以保留。术后考虑患者内固定未全部取出,继续“利奈唑胺(600 mg 口服,1 次/12 h)+利福平(0.45 g 口服,1 次/24 h)”维持治疗 4 个月。利奈唑胺联合利福平总疗程为 5 个月。利奈唑胺治疗 1 个月时有视物模糊、肝功能出现转氨酶升高等异常,考虑为药物副作用导致,给予对症处理后症状缓解。治疗后期炎症指标逐渐恢复至正常,同时反复血培养均提示阴性。复查 MRI:椎间盘未见感染,软组织病灶较前明显好转(见图 1-C),考虑患者疾病痊愈。其后门诊随访 1 年未再出现复发。



A: 患者术后 2 周出院再次入院时腰椎 MRI 提示,腰椎椎旁、椎后软组织及腰背部皮下积液和血肿(植入物周围软组织感染明显);B: 患者术后 3 月经利奈唑胺和利福平口服治疗 1 个月后,准备手术清创前腰椎 MRI 提示椎旁、椎后软组织水肿范围较前有所吸收;C: 植入物清创术后 1 个月复查腰椎 MRI 提示,椎间盘无感染,软组织水肿明显好转。(红色箭头所示)

图 1 患者治疗期间重要时间点腰椎 MRI 的检查结果

## 2 讨论

手术部位植入物感染是脊柱术后最严重的并发症。因为脊柱的稳定性比较重要,感染部位较特殊,需要保留植入物,从而延长疗程,增加治疗终点判定难度,且易导致局部不愈合、神经功能障碍、假关节形成等一系列灾难性结局。植入物感染发生率与手术方式、手术时间、手术室条件、患者自身情况等多方面因素有关。患者自身易感因素有:年龄>60 岁、吸烟、酗酒、高血压、糖尿病、营养不良、滥用药物、之前脊柱损伤史、脊柱手术等<sup>[1]</sup>。本例治疗患者有高血压病和脊柱手术史,这两个高危因素可能是

导致其术后出现植入物感染的重要原因。

脊柱植入物感染的治疗较为复杂。根据临床症状出现时间将感染分为两期,(1)早发性感染(early-onset infection):脊柱术后 30 d 以内发生的感染;(2)迟发性感染(late-onset infection):脊柱术后 30 天以后发生的感染。早发性感染和迟发性感染在临床表现、病原学特点及治疗方案选择等方面具有显著差异<sup>[2]</sup>。脊柱术后早发性感染主要表现为发热,切口处红肿、渗液、疼痛;实验室检查可出现 WBC、中性粒细胞比例、红细胞沉降率、CRP 等炎症指标升高<sup>[3]</sup>;此外影像学检查也可辅助诊断植入物感染,其中 MRI 具有较高的组织分辨能力,在诊断椎管内狭窄、椎间盘及椎旁软组织等病变方面有显

著优势,诊断的灵敏度和特异度 $>90\%$ <sup>[4]</sup>。因为早期即对本例患者进行积极监测,严密观察手术部位的变化,及时复查炎症指标及影像学检查,所以能够及时诊断,并进行干预和治疗。本病例的诊治提醒临床工作者需警惕脊柱术后植入物感染,及早发现并对其进行干预,有助于改善患者预后。

脊柱术后植入物感染的诊断若能获得病原学依据,能够更好的指导诊断和治疗。国内外文献报道,骨关节和脊柱术后植入物感染病原体主要为革兰阳性球菌,尤以金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌最常见<sup>[5-6]</sup>。但随着近年来抗菌药物的广泛应用,主要病原菌的耐药率呈逐渐上升趋势,尤其是 MRSA、万古霉素耐药的肠球菌(*vancomycin-resistant enterococcus*, VRE)所致的脊柱术后植入物感染的报道明显增多<sup>[7-8]</sup>。耐药菌所占比例的上升给脊柱术后植入物感染患者抗菌药物选择及治疗带来了严峻挑战。本例患者确诊为手术部位感染后,及时经验性选用万古霉素抗感染治疗,然后微生物培养确定为 MRSA 感染。

葡萄球菌是脊柱术后植入物感染的常见病原菌之一,相关研究显示,葡萄球菌导致的该类感染可选择利福平、万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁、呋喃妥因、复方磺胺甲噁唑、喹诺酮类、克林霉素等抗菌药物,其中利福平联合喹诺酮类抗菌药物的治疗效果已得到广泛证实,但是治疗疗程的选择目前尚无统一论,仍需更多的循证医学研究予以论证<sup>[6,9]</sup>。Dubée 等<sup>[6]</sup>对 50 例脊柱术后手术部位急性深部感染患者进行研究,50 例患者均静脉给予抗菌药物治疗 2 周,后期口服抗菌药物 10 周,在其后平均随访 43 个月中,2 年治疗成功率为 88%;Sierra-Hoffman 等<sup>[9]</sup>对 19 例脊柱术后手术部位感染的患者进行研究,使用抗菌药物时间(中位数)为 23 周,观察其 2 年疗效,未复发或缓解率为 89%;Kowalski 等<sup>[2]</sup>进行的一项回顾性研究,30 例脊柱术后植入物感染患者使用抗菌药物治疗 11 个月,2 年有效治愈率为 71%。故研究者建议静脉给药至少 4~6 周,而 MRSA 等耐药菌感染,根据需要可以延长疗程至 8 周,后期口服抗菌药物疗程至少 3~6 个月<sup>[2,6,9]</sup>。

对于植入物保留与否,有些学者认为保留植入物增加了清创冲洗次数、术后手术部位感染持续时间,有利于细菌生物膜形成,给治疗带来较大的困难,所以一旦发现手术部位感染,应积极去除植入物,彻底根除感染灶,缩短治疗周期,提高疗效<sup>[10]</sup>。但是更多学者认为,植入物应该尽可能保留,尤其是

术后早发性感染患者,手术部位尚未融合,去除植入物后可能导致内固定不充分、稳定性下降、脊柱纠正角度丢失、疼痛、瘫痪等严重后果;对于迟发性感染患者,脊柱已融合,严重感染未得到控制可能危及生命,可以选择去除植入物<sup>[11]</sup>。

本例患者最终在利奈唑胺+利福平联合抗感染治疗基础上联合外科清创引流+内固定部分去除后痊愈,总疗程 5 个月,门诊随访 1 年未复发。整个治疗过程中,早期我们尝试单纯依靠抗感染治疗控制患者的局灶型感染,但经过 2 次反复抗感染治疗后仍复发,提示单纯依靠内科治疗效果欠佳,可能与细菌生物膜形成有关。后期联合外科治疗,在制定手术方式时考虑到尽可能保留患者完整的脊柱功能,术中可以看到双侧 L4-S1 螺钉周围局部渗出和少许坏死,而保留的椎间植骨渗出物极少,因此最终根据术中情况和脊柱功能保护的需要仅去除部分内固定(L4-S1 椎弓根螺钉取出)。患者内固定取出不完整,考虑到该类治疗方案仍无循证医学资料,因此术后继续口服利奈唑胺和利福平巩固治疗 4 个月,争取能够获得较好的预后。随访结果显示,目前的治疗方案有效,但是否需要如此长时间的抗感染治疗,仍有待循证医学证据予以证实。

长时间应用利奈唑胺需注意观察其副作用,常见副反应有:周围神经病变、视神经病变、骨髓抑制、肝功能异常、尿酸升高等<sup>[12]</sup>。因此使用过程中应密切监测患者的血常规、肝肾功能等指标,若出现副作用注意调整用量,并给予对症处理,一般无肝肾等基础疾病的患者,在给予对症处理后症状可得到缓解。本例患者在长期使用利奈唑胺治疗期间出现视物模糊、肝肾功能指标轻度异常,考虑为药物副作用所致,经眼科每周会诊检测视力及对症处理后,患者最终未出现视神经损伤,肝肾功能轻度异常,未予特殊处理,定期复查,停药随访过程中肝肾功能恢复正常。

#### [参 考 文 献]

- [1] Pull ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery[J]. *Spine*, 2009, 34 (13):1422-1428.
- [2] Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, et al. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (7):913-920
- [3] Bejon P, Byren I, Atkins BL, et al. Serial measurement of the

- C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(7):1590-1593.
- [4] Van Goethem JW, Parizel PM, van den Hauwe L, et al. The value of MRI in the diagnosis of postoperative spondylodiscitis [J]. Neuroradiology, 2000, 42 (8):580-585.
- [5] Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections; a prospective case series [J]. Diag Microbiol Infect Dis, 2007, 59(2):173-179.
- [6] Dubée V, Lenoir T, Leflon-Guibout V, et al. Three-month antibiotic therapy for early-onset postoperative spinal implant infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(11):1481-1487.
- [7] Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection[J]. Int J Artif Organs, 2011, 34(9):947-956.
- [8] 高川渤,袁绍辉. 人工关节置换术后感染病原菌谱的临床意义 [J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(4):319-323.
- [9] Sierra-Hoffman M, Jinadatha C, Carpenter JL, et al. Postoperative instrumented spine infections: a retrospective review [J]. South Med J, 2009, 103(1):25-30.
- [10] Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, et al. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion[J]. Eur Spine J, 2008, 17 (3): 445-450.
- [11] Kim JI, Suh KT, Kim SJ, et al. Implant removal for the management of infection after instrumented spinal fusion[J]. J Spinal Disord Tech, 2010, 23(23):258-265.
- [12] Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(16):1508-1518.

(本文编辑:孟秀娟)

(上接第 431 页)

- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. M100-S19, CLSI, 2009.
- [4] 李丽民, 吴先华, 徐礼锋. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):787-789.
- [5] 贾珉, 王永涛, 贾征夫. 临床不同标本分离金黄色葡萄球菌的药物敏感性[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 12(6):454-456, 460.
- [6] 付艳霞. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床调查[J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(10):938-939.
- [7] 徐红云, 刘春林, 袁文丽, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(1):52-54.
- [8] Sadeghi J, Mansouri S. Molecular characterization and antibiotic resistance of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* obtained from Southeast of Iran (Kerman)[J]. APMIS, 2014, 122(5):405-411.
- [9] 杨士华, 刘冬青. 金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药的研究[J]. 中国医学装备, 2012, 9(4):70-72.
- [10] 陶晓霞, 崔志刚, 刘国栋, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MLVA 分型研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(2):81-83, 104.
- [11] 宋娟. 220 株金黄色葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17):2384-2385.

(本文编辑:付陈超)