

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.010

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.010>

## 肿瘤型假体治疗骨肉瘤术后假体周围感染的危险因素

苏晓媛, 贾艳

(江苏省人民医院骨科, 南京 210000)

**[摘要]** 目的: 探究肿瘤型假体治疗骨肉瘤术后假体周围感染的危险因素。方法: 回顾性分析2015年8月至2020年8月江苏省人民医院收治的接受肿瘤假体治疗的223例骨肉瘤患者, 根据术后感染情况, 将感染者纳入观察组, 未感染者纳入对照组。收集并比较两组基线资料、围手术期指标及预后情况, 总结导致术后假体周围感染的相关危险因素, 探讨其对患者生存预后的影响。结果: 术后25例出现假体周围感染, 感染率为11.21%, 其中10例关节液细菌培养显示阳性, 8例术中冰冻显示阳性。术前中性粒细胞及白细胞水平低、手术时间较长、术后接受放射治疗均是导致假体周围感染的高风险因素( $P<0.05$ )。死亡患者中, 出现假体周围感染者生存时间更长( $P<0.05$ )。结论: 对于行假体治疗的骨肉瘤患者而言, 术前中性粒细胞及白细胞水平低、手术时间较长、术后放射治疗均是导致出现假体周围感染的高风险因素, 临床上需采取多种方法预防感染。

**[关键词]** 肿瘤假体; 骨肉瘤; 假体周围感染; 危险因素

## Risk factors of peri-prosthetic infection after treatment of osteosarcoma by tumor-type prosthesis

SU Xiaoyuan, JIA Yan

(Department of Orthopedics, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the risk factors of prosthetic infection around the prosthesis after the treatment of osteosarcoma. **Methods:** A retrospective analysis of 223 patients with osteosarcoma treated with tumor prosthesis in our hospital from August 2015 to August 2020 was performed. According to the postoperative infection, the infected patients were included in the observation group, and the uninfected patients were included in the control group. The baseline data, perioperative indicators and prognosis of the two groups were collected for comparative analysis. The related risk factors that lead to postoperative infection around the prosthesis are summarized, and its impact on the survival and prognosis of patients is examined. **Results:** Among the 223 patients with osteosarcoma who underwent prosthesis treatment, 25 cases of prosthetic infection occurred after surgery, the incidence rate was 11.21%, of which 10 cases of synovial fluid showed positive bacterial culture, and 8 cases showed positive intraoperative freezing. Low levels of neutrophils and white blood cells before operation, longer operation time, and postoperative radiotherapy are all high-risk factors leading to infection around the prosthesis ( $P<0.05$ ).

收稿日期 (Date of reception): 2021-04-07

通信作者 (Corresponding author): 贾艳, Email: [sxyxn06@126.com](mailto:sxyxn06@126.com)

Among the dead patients, those with infection around the prosthesis had a longer survival time ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** For patients with osteosarcoma undergoing prosthetic treatment, low levels of neutrophils and white blood cells before surgery, longer operation time, and postoperative radiotherapy are all high-risk factors leading to infection around the prosthesis, and a variety of clinical measures need to be taken to prevent infection.

**Keywords** tumor prosthesis; osteosarcoma; periprostheses infection; risk factors

骨肉瘤是常见的原发性恶性骨肿瘤,好发于青少年,致残、致死率较高<sup>[1]</sup>。随着治疗技术的发展,手术预后得到显著突破。目前骨肉瘤患者治疗后5年生存率已提高至60%及以上<sup>[2]</sup>。这使得保留肢体功能越来越得到重视,因具有成功率高、稳定性好的优势,假体置换成为保肢治疗的首选<sup>[3]</sup>。然而此种治疗方式并不完美,临床资料<sup>[4]</sup>显示:行假体治疗的骨肉瘤患者术后易并发感染、无菌性松动、假体断裂等症状,其中前两者发生率相对较高,也是手术失败的主要原因。随着医疗技术不断改进,手术、假体得到改良,无菌性松动的发生率有所降低,由此,感染成为突出的高危风险<sup>[5]</sup>。骨肉瘤患者术后假体周围感染率为5.3%~13.0%<sup>[6]</sup>。感染后往往需要推迟化疗或进行多次手术,理论上对患者生存有负面影响,但有研究<sup>[7]</sup>指出,假体周围感染反而能增强机体免疫力,可优化罹患骨肉瘤的犬类甚至是人的生存状态,其对预后的影响尚存在争议。本研究旨在探讨行假体治疗的骨肉瘤患者术后出现假体周围感染的危险因素及对生存状态的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性分析2015年8月至2020年8月江苏省人民医院(以下简称我院)收治的接受肿瘤假体治疗的223例骨肉瘤患者。根据术后感染情况,感染者为观察组,未感染者为对照组。纳入标准:1)病理学检查确诊为骨肉瘤;2)行肿瘤型假体治疗;3)TNM分期IA~IIB。排除标准:1)临床资料不全;2)治疗疗程不完整;3)非死亡者随访时间<2年。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集性别、年龄、BMI、发病部位及术前中性粒细胞与白细胞水平、截骨长度、手术时间、术中出血量、放疗与否、随访时间、感染确诊时间,总结术后假体周围感染的危险因素。

#### 1.2.2 围手术期治疗

穿刺活检确诊后,依据患者年龄对应选用顺铂、阿霉素、异环磷酰胺或阿霉素、异环磷酰胺、氨甲蝶呤方案,化疗3次。采用MRI T<sub>1</sub>W<sub>1</sub>评估后进行瘤段扩大切除,切除范围轴位上距肿瘤边缘 $\geq 1$  cm,冠状位上 $\geq 2$  cm;骨缺损以全限制性肿瘤假体安置,肩袖、臀中肌等重要部位进行机械重建。根据患者肿瘤坏死率确定后续治疗方案,化疗6次。进行随访,术后3年内3个月/次,5年内6个月/次,5年后1年/次。

#### 1.2.3 感染诊断

参考假体周围感染诊断标准(2018版),判断患者是否出现感染。当出现渗液较多或切口愈合困难时,先进行细菌培养,同时提升抗生素等级。根据细菌培养结果选择是否进行清创、翻修或截肢。

## 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

男136例,女87例,年龄( $20.37\pm 11.53$ )岁。观察组25例,对照组198例。两组性别、年龄、BMI、发病部位差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

### 2.2 围手术期指标

观察组术前中性粒细胞与白细胞水平均低于对照组( $P<0.05$ ),手术时间长于对照组( $P<0.05$ ),接受放疗者比例大于对照组( $P<0.05$ )。两组截骨长度、术中出血量、随访时间差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。

### 2.3 细菌培养与术中冰冻

观察组10例关节液细菌培养为阳性,发生率为40.00%,包括金黄色葡萄球菌2例,其余各

1例。8例术中冰冻为阳性, 发生率为32.00%。

## 2.4 感染后处理与转归

观察组随访时间为16~118个月, 其中3例调整抗生素后治愈, 8例行清创后治愈, 12例清创后效

果不佳行二期翻修, 2例清创后感染未控制采取截肢。对照组随访时间为21~132个月, 其中8例因肿瘤复发采取截肢。两组病死率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。观察组死亡患者存活时间长于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 表3)。

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	n	性别		年龄/岁	体重指数/ ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	发病部位/例				
		男	女			肱骨	股骨近端	股骨远端	胫骨近端	全股骨
对照组	198	122	76	21.76 ± 11.64	21.65 ± 4.36	15	9	134	31	9
观察组	25	14	11	22.42 ± 5.53	21.17 ± 4.98	1	1	13	9	1
$\chi^2/t$		0.294		0.279	0.510	6.371				
P		0.588		0.780	0.610	0.173				

表2 两组围手术期指标比较

Table 2 Comparison of perioperative indexes between the two groups

组别	n	中性粒细胞/%	白细胞/( $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ )	截骨长度/mm	手术时间/min
对照组	198	0.63 ± 0.11	3.55 ± 0.83	15.38 ± 4.14	154.42 ± 46.38
观察组	25	0.52 ± 0.14	2.54 ± 0.69	16.48 ± 3.64	189.59 ± 51.62
$\chi^2/t$		4.560	5.832	1.268	3.527
P		<0.001	<0.001	0.206	0.001

  

组别	术中出血量/mL	接受放疗/[例(%)]	随访时间/月	感染确诊时间/月
对照组	551.69 ± 296.48	8 (4.04)	79.37 ± 41.38	—
观察组	537.68 ± 275.73	4 (16.00)	71.83 ± 32.57	33.28 ± 26.84
$\chi^2/t$	t=0.224	4.108	0.877	17.727
P	0.823	0.043	0.382	<0.001

表3 两组预后情况比较

Table 3 Comparison of the prognosis between the two groups

组别	n	死亡/[例(%)]	存活时间/月
对照组	198	48 (24.24)	37.27 ± 11.64
观察组	25	6 (24.00)	48.63 ± 16.72
$\chi^2/t$		0.001	4.354
P		0.979	<0.001

## 3 讨论

目前临床上对骨肿瘤患者术后感染对生存的影响尚未有定论。既往研究<sup>[8]</sup>发现发病部位、化疗

方案/次数均是潜在偏倚因素。因此本研究针对同类患者控制发病部位与化疗方案, 采用统一的肿瘤假体重建, 发现术后感染虽降低保肢手术效果与患者生活质量, 限制患肢功能, 但是曾出现感染的死亡患者生存时间却明显长于未感染者。

由于新辅助化疗的应用, 术前中性粒细胞与白细胞水平较低的患者术后具有更高的感染风险<sup>[9]</sup>。本研究中观察组术前中性粒细胞与白细胞水平均低于对照组, 可证明这一点。中性粒细胞占白细胞总数约60%, 在免疫应答中起重要作用<sup>[10]</sup>。化疗过程中, 由于骨髓受药物的毒害性影响产生抑制作用, 造血干细胞难以正常向髓系细胞分化, 导致中性粒细胞前体减少, 最终使得

其数量匮乏, 从而损害机体免疫能力<sup>[11]</sup>。临床上明确指出, 中性粒细胞减少的患者其感染风险明显增加, 需积极采用粒细胞集落刺激因子预防感染。研究中观察组中性粒细胞与白细胞水平更低, 提示其骨髓抑制严重, 因此免疫能力低下, 术后易出现假体周围感染<sup>[12]</sup>。本研究中观察组死亡患者存活时间长于对照组, 可能原因是低水平的中性粒细胞计数虽然增加了术后感染风险, 但诱发的免疫抑制作用却较小, 一定程度上延长了患者的生存期。研究<sup>[13]</sup>显示: 中性粒细胞在肿瘤环境下会表现出明显的免疫抑制。已有研究<sup>[14]</sup>证实: 肿瘤细胞持续分泌的IL-17等因子, 可激活中性粒细胞异常增殖, 对免疫具有抑制作用。因此, 临床上一致认为外周血中性粒细胞计数增多是疗效与生存期的预警信号。但由于数据的局限性未曾将手术切除范围、肿瘤化疗敏感度等纳入考虑范围, 有待往后进一步研究。

本研究中观察组手术时间长于对照组, 提示手术时间长是导致术后感染的重要因素。手术时间长会相应延长切口暴露时间与麻醉时间, 切口不可避免地会接触到空气中的杂质, 而麻醉会影响机体免疫能力, 从而提高感染率<sup>[15]</sup>。所以, 确保做好充分的手术计划与术中熟练操作, 缩短手术时间, 对降低患者术后感染具有积极意义<sup>[16]</sup>。同时本研究结果显示: 观察组接受放疗者比例大于对照组, 说明骨肉瘤术后辅助放疗是感染的高危因素。有学者<sup>[17]</sup>认为: 放疗会导致切口周围组织出现水肿甚至是纤维化, 易诱发相关并发症, 与本研究结论基本一致。提示行假体治疗的骨肉瘤患者需慎重选择术后放疗。

本研究术后感染患者的确诊时间将近3年, 同时细菌培养阳性率接近50%, 而其余主要依靠临床医师的经验判断。由于骨肉瘤患者术后往往需要化疗, 容易出现粒细胞缺乏性发热, 而这易与感染性发热混淆, 因此早期诊断确有一定难度<sup>[18]</sup>。但对疑似患者尽早进行细菌培养、抗生素升级或清创处理等措施, 能极大优化结局, 对保留假体至关重要<sup>[19]</sup>。本研究细菌培养结果显示: 凝固酶阴性葡萄球菌是主要的感染源, 提示可提前采取适当的预防性措施<sup>[20]</sup>。

综上所述, 对于行假体治疗的骨肉瘤患者而言, 术前中性粒细胞及白细胞水平低、手术时间较长、术后放射治疗均是导致出现假体周围感染的高风险因素, 临床上需采取多种方法预防感染。但本研究的不足之处在于并未对相关危险因素采用logistic回归分析及Kaplan-Meier生存分析, 今后应对该方面实施进一步研究。

## 参考文献

1. 李善武, 叶永杰, 王志强, 等. 高强度聚焦超声治疗恶性骨肿瘤的研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2021, 18(2): 231-234. LI Shanwu, YE Yongjie, WANG Zhiqiang, et al. Research progress of high-intensity focused ultrasound in the treatment of malignant bone tumors[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2021, 18(2): 231-234.
2. 毕竟优, 李健雄, 廖松, 等. 骨肉瘤术后肿瘤型假体周围感染危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(24): 3775-3778. BI Jingyou, LI Jianxiong, LIAO Song, et al. Risk factors of infection around tumor prosthesis after osteosarcoma surgery[J]. Chinese Journal of Nosocomial Infection, 2020, 30(24): 3775-3778.
3. Zhao Z, Jia Q, Wu MS, et al. Degalactotigonin, a natural compound from solanum nigrum l, inhibits growth and metastasis of osteosarcoma through GSK3beta inactivation-mediated repression of the Hedgehog/Gli1 pathway[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(1): 130-144.
4. 浦飞飞, 张志才, 邵增务, 等. 骨水泥型与非骨水泥型假体置换治疗膝关节周围骨肉瘤的疗效评价[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(2): 107-110. PU Feifei, ZHANG Zhicai, SHAO Zengwu, et al. Evaluation of the curative effect of cemented and non-cemented prosthesis replacements in the treatment of osteosarcoma around the knee joint[J]. Chinese Journal of Bone and Joint, 2021, 10(2): 107-110.
5. 崔云鹏, 潘元星, 林云飞, 等. 基于IPA探析COPB2基因对人骨肉瘤细胞的分子调控机制[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(4): 251-255. CUI Yunpeng, PAN Yuanxing, LIN Yunfei, et al. Probing into the molecular regulation mechanism of COPB2 gene on human osteosarcoma cells based on IPA[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2020, 47(4): 251-255.
6. 周海振, 杜娟娟, 同志超, 等. 自体灭活瘤骨复合肿瘤假体重建髌膝关节炎性大段骨缺损[J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(8): 580-584. ZHOU Haizhen, DU Juanjuan, TONG Zhichao, et al. Autologous inactivated tumor bone composite tumor prosthesis for reconstruction of large segmental bone defect of hip and knee joint tumor[J]. Chinese Journal of Bone and Joint, 2020, 9(8): 580-584.
7. Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G, Silveira DSC, et al. The effect of clown intervention on self-report and biomarker measures of stress and fatigue in pediatric osteosarcoma inpatients: a pilot study[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3): 928-940.
8. 贺银川, 曹坎铎, 张建华, 等. 股骨远端皮质骨旁骨肉瘤铰链膝置换术后假体周围感染1例[J]. 临床骨科杂志, 2020, 23(4): 566. HE Yinchuan, CAO Kanduo, ZHANG Jianhua, et al. A case of periprosthetic infection after hinge knee replacement with osteosarcoma in the cortex of the distal femur[J]. Journal of Clinical Orthopedics, 2020, 23(4): 566.

9. 余建华, 张艳洪, 邹小凤, 等. 中性粒细胞CD64指数和单核细胞HLA-DR在细菌与病毒性感染中的诊断价值[J]. 中国医药导报, 2021, 18(6): 34-37.  
YU Jianhua, ZHANG Yanhong, ZOU Xiaofeng, et al. The diagnostic value of neutrophil CD64 index and monocyte HLA-DR in bacterial and viral infections[J]. China Medical Herald, 2021, 18(6): 34-37.
10. 郝鑫宾, 李明伟. PTTG1 siRNA增加塞来昔布对骨肉瘤细胞生长抑制作用的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(7): 1096-1101.  
HAO Xinbin, LI Mingwei. PTTG1 siRNA increases the inhibitory effect of celecoxib on the growth of osteosarcoma cells[J]. Modern Oncology Medicine, 2020, 28(7): 1096-1101.
11. 家彬, 秦艳茹. Coronin 2A shRNA慢病毒感染对骨肉瘤细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 649-652.  
JIA Bin, QIN Yanru. Effects of Coronin 2A shRNA lentivirus infection on the proliferation, cell cycle and apoptosis of osteosarcoma cells[J]. Journal of Zhengzhou University. Medical Edition, 2020, 55(5): 649-652.
12. Scott MC, Temiz NA, Sarver AE, et al. Comparative transcriptome analysis quantifies immune cell transcript levels, metastatic progression, and survival in osteosarcoma[J]. Cancer Res, 2018, 78(2): 326-337.
13. 张珂, 徐恩杰, 尹佳, 等. 缺氧诱导因子-1A上调HMGNS表达并促进骨肉瘤远处转移机制的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4): 556-560.  
ZHANG Ke, XU Enjie, YIN Jia, et al. Experimental study on mechanism of hypoxia-inducible factor-1A up-regulating HMGNS expression and promoting distant metastasis of osteosarcoma[J]. Modern Oncology Medicine, 2019, 27(4): 556-560.
14. 姜山, 陈德龙, 邓章荣, 等. 雌激素相关受体 $\alpha$ 在骨肉瘤阿霉素耐药中的表达及功能[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(1): 58-62.  
JIANG Shan, CHEN Delong, DENG Zhangrong, et al. Expression and function of estrogen-related receptor  $\alpha$  in adriamycin resistance in osteosarcoma[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Edition, 2019, 48(1): 58-62.
15. 沈合毅, 李立志, 武壮壮, 等. 肿瘤型人工膝关节假体置换术治疗膝关节周围恶性骨肿瘤效果及预后[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(10): 718-723.  
SHEN Heyi, LI Lizhi, WU Zhuangzhuang, et al. The effect and prognosis of tumor-type artificial knee joint prosthesis replacement in the treatment of malignant bone tumors around the knee joint[J]. Cancer Research and Clinic, 2020, 32(10): 718-723.
16. 陈伟达, 袁磊, 王桁扬, 等. 刺槐素影响人骨肉瘤MG-63细胞增殖和凋亡分子机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(20): 1616-1621.  
CHEN Weida, YUAN Lei, WANG Hangyang, et al. The molecular mechanism of Robinin on the proliferation and apoptosis of human osteosarcoma MG-63 cells[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2020, 27(20): 1616-1621.
17. Matsuyama A, Schott CR, Wood GA, et al. Evaluation of metronomic cyclophosphamide chemotherapy as maintenance treatment for dogs with appendicular osteosarcoma following limb amputation and carboplatin chemotherapy[J]. J Am Vet Med Assoc, 2018, 252(11): 1377-1383.
18. 丁帅, 高延征, 张广泉, 等. 长链非编码RNA肝癌高表达转录本对骨肉瘤细胞放射敏感性的影响[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(7): 487-492.  
DING Shuai, GAO Yanzheng, ZHANG Guangquan, et al. Effects of high-expressed long-chain non-coding RNA transcripts of liver cancer on radiosensitivity of osteosarcoma cells[J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2019, 39(7): 487-492.
19. 牛晓颖, 蔡启卿, 姚伟涛, 等. 保留骨骺的瘤段骨灭活再植重建手术治疗青少年膝关节周围骨肉瘤[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(4): 412-414.  
NIU Xiaoying, CAI Qiqing, YAO Weitao, et al. Reconstructive surgery for the treatment of juvenile peripheral knee osteosarcoma by inactivated replantation of the tumor-sparing epiphyseal bone[J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2020, 35(4): 412-414.
20. 王鑫, 姚伟涛, 刘志勇, 等. 瘤段骨体外射线灭活回植在儿童四肢骨肿瘤中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(5): 389-391.  
WANG Xin, YAO Weitao, LIU Zhiyong, et al. The application of extracorporeal radiographic inactivation and replantation of tumor segments in children with bone tumors of extremities[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2020, 35(5): 389-391.

本文引用: 苏晓媛, 贾艳. 肿瘤型假体治疗骨肉瘤术后假体周围感染的危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2294-2298. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.010

**Cite this article as:** SU Xiaoyuan, JIA Yan. Risk factors of peri-prosthetic infection after treatment of osteosarcoma by tumor-type prosthesis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(10): 2294-2298. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.010