

假体周围感染使用抗生素骨水泥出现肾损伤的文献分析

武丹威,毛璐,李静,张威*

北京积水潭医院 药学部,北京 100035

【摘要】目的 了解假体周围感染(PJI)使用抗生素骨水泥出现肾损伤的情况。**方法** 检索PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer-link、Wiley Online Library、中国知网及万方数据库,检索时间为数据库建库至2020年2月,收集期刊文献报道关于PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤的研究,提取相关数据进行描述性统计分析。**结果** 共收集到PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤患者10例,其中男性3例,女性7例。平均年龄75岁。3例患者术前血肌酐 $>106.08 \mu\text{mol/L}$ 。8例患者负载抗生素品种 >1 种。骨水泥负载抗生素最常见品种为妥布霉素,总剂量范围为3.6~8.0 g。9例患者记录了全身用抗生素情况,联合用药4例。9例患者血肌酐升高中位时间为7 d。后经不同处理后,7例患者28~91 d血肌酐有不同程度恢复。根据Naranjo评分,4例患者出现肾损伤被认为与抗生素骨水泥的关联性为可能。**结论** PJI使用抗生素骨水泥可能会出现肾损伤,需引起临床重视。

【关键词】 假体周围感染;肾损伤;抗生素骨水泥

【中图分类号】 R954

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)11-0035-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.009

Literature analysis on renal injury caused by antibiotic bone cement in the treatment of periprosthetic infection

WU Dan-wei, MAO Lu, LI Jing, ZHANG Wei*

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

【Abstract】Objective This study was designed to investigate the renal injury caused by antibiotic bone cement in patients with peri-prosthetic infection. **Methods** The databases of PubMed, Elsevier Science Direct, Embase, Springer-link, Wiley Online Library, CNKI and Wanfang (up to February 2020) were searched, and the literatures about acute renal injury caused by antibiotic bone cement in the treatment of periprosthetic infection were collected, and the relevant data were extracted for descriptive statistical analysis. **Results** A total of 10 patients with renal injury caused by antibiotic bone cement in the treatment of periprosthetic infection were collected, including 3 males and 7 females with an average age of 75 years old. Serum creatinine levels were higher than $106.08 \mu\text{mol/L}$ in 3 patients before operation. 8 patients were loaded with more than one kind of antibiotics. Tobramycin is the most common antibiotic loaded with bone cement, and the total dose range from 3.6~8.0 g. Systemic use of antibiotics was recorded in 9 patients and combined use of antibiotics in 4 cases. The median time of elevated serum creatinine levels in 9 patients was 7 days. Creatinine recovery time was recorded in 7 patients, and creatinine recovered in varying degrees from 28 days to 91 days. According to the Naranjo score, 4 patients thought that the relationship between antibiotic bone cement and renal injury was possible. **Conclusion** The use of antibiotic bone cement in periprosthetic infection is likely to cause renal injury, which needs clinical attention.

【Key words】 periprosthetic joint infection; renal injury; antibiotic bone cement

假体周围感染(prosthetic joint infection, PJI)是关节置换术后严重的并发症之一,其发生率为1%~

5%,其还是导致全膝关节置换术后翻修的常见原因,是全髋关节置换术后翻修的第三大原因^[1]。目前研

基金项目:北京积水潭医院青年人才培养“学科新星”计划(项目编号:XKXX201821)

*通信作者:张威, E-mail: zhangwei133@sina.com

究认为二期翻修术有助于提高PJI治疗的成功率。二期翻修,即一期手术彻底清创,术后予抗生素治疗,待感染完全控制后行二期手术置入新的关节假体。为防止2次手术期间肌肉挛缩并增加关节腔内抗生素浓度,在关节翻修一期手术时需暂时置入抗生素骨水泥占位器^[2]。药物代谢动力学研究数据显示,借助于抗生素骨水泥占位器,抗生素局部浓度较高,血液浓度较低,而一般认为只有吸收入血的药物才会经过肾脏排泄,产生肾毒性^[3]。但一项系统评价研究表明PJI使用抗生素骨水泥出现急性肾损伤可能高达5%,应引起重视^[4]。目前对于PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤的文献鲜有报道,因此本文拟查阅文献收集相关研究进行分析,旨在了解PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤的相关情况,以期为保障临床用药安全,减少不良反应提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

以“肾损伤”“‘肾衰竭’合并‘抗生素骨水泥’”“植入型抗生素”“局部抗生素”“膝关节置换”“髋关节置换”“kidney injury”“‘renal failure’ and ‘antibiotic bone cement’”“antibiotic-impregnated cement spacer”“local antibiotic treatment”“cement knee or hip spacers”“antibiotic spacer placement”“knee arthroplasty”“hip arthroplasty”为关键词检索PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer-link、Wiley Online Library、中国知网及万方数据库,检索时间为建库至2020年2月。

纳入标准:文献中PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤的个案报道、病案及研究性文献,且在文献中经医师明确诊断患者为肾损伤。排除标准:文献综述中提到的病例、重复报道的病例以及中英文以外语种的文献。

1.2 方法

对符合入选标准的病例,按研究者设计的数据提取表提取以下信息:患者一般资料;抗生素骨水泥所载抗生素品种、剂量及血药浓度;全身用抗生素情况;急性肾损伤出现时间、临床表现;临床处理及转归;患者肾损伤与应用抗生素骨水泥的关联性评价。

1.3 统计学方法

本文对纳入研究的结局指标采用描述性分析的方法,应用Microsoft Excel 2016对纳入文献的指标进行汇总和分析。

2 结果

2.1 患者的一般情况

共检索有效文献9篇,共收集到PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤患者10例,7例患者因膝关节感染(例1~例3、例5~例8),3例患者因髋关节感染入院(例4、例9、例10)。其中男性3例,女性7例。年龄61~83岁,平均年龄75岁。8例患者有既往疾病记录,均有高血压病史,4例患者有糖尿病病史。2例患者既往有肾功能不全病史。既往用药史见表1。9例患者有术前血肌酐结果(除例1),3例患者术前血肌酐 $>106.08 \mu\text{mol/L}$ (例5、例6及例8)。

2.2 抗生素骨水泥所载抗生素品种、剂量及血药浓度

3例患者记录了骨水泥用量(例2、例5、例6),用量范围为40~160 g。3例患者负载抗生素品种3种(例5、例6所选择骨水泥产品含有0.5 g庆大霉素/40 g骨水泥)。5例患者负载抗生素品种2种(例7骨水泥产品含有1 g庆大霉素)。2例患者负载抗生素品种1种。8例患者骨水泥负载抗生素品种包括妥布霉素,负载抗生素剂量范围为3.6~8.0 g。7例患者骨水泥负载万古霉素,负载抗生素剂量范围为2~12 g。4例患者骨水泥负载庆大霉素,负载抗生素剂量范围为1~6 g。纳入患者骨水泥负载抗生素总剂量,抗生素血药浓度及测定时间见表2。

2.3 全身用抗生素情况

9例患者记录了全身用抗生素情况。联合用药4例,1例为万古霉素联合利福平(例2),1例为环丙沙星联合利福平(例7),1例为万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦(例9),1例为万古霉素联合头孢吡肟(例10)。2例患者单用万古霉素(例3、例5),1例患者用氟氯西林(例1),1例患者用达托霉素(例6),1例患者用头孢唑林(例8)。

2.4 急性肾损伤出现时间及临床表现

10例患者出现血肌酐升高的时间为应用抗生素骨水泥后1~18 d,中位时间为7 d,其中8例患者出现

表1 纳入患者的基础疾病和内科疾病用药情况

纳入病例	基础疾病	内科疾病用药
例1 ^[5]	NA	NA
例2 ^[6]	高血压、肥胖、慢性背痛、乳腺癌切除术后、抑郁症、压力性尿失禁	度洛西汀、索利那新、氨氯地平、氨酚羟考酮、赖诺普利、吗啡和帕罗西汀
例3 ^[7]	2型糖尿病、高血压、慢性肾功能不全	胰岛素、奥美拉唑、甲状腺激素、美托洛尔、复合维生素、氯吡格雷、阿托伐他汀、氨氯地平、华法林
例4 ^[8]	NA	NA
例5 ^[9]	高血压、痛风、癫痫	NA
例6 ^[9]	甲状腺功能减退、高脂血症、高血压、白内障、肥胖、2型糖尿病	赖诺普利、氢氯噻嗪、别嘌醇和二氢双胍
例7 ^[10]	糖尿病、高血压	二甲双胍、格列美脲、非洛地平、呋塞米和阿米洛利
例8 ^[11]	高血压、糖尿病、肾功能不全、痛风	丙磺舒、硫酸亚铁、胰岛素
例9 ^[12]	甲状腺功能减退、肢端肥大症、房颤、充血性心力衰竭、冠心病、高血压、呼吸睡眠暂停综合征、肾结石、哮喘	曲伏前列素滴眼液、坦索罗辛、华法林、速尿、维拉帕米、氯化钾、聚乙二醇水溶液、氢氧化镁、环苯扎林、氟替卡松鼻喷剂、沙丁胺醇/异丙托溴胺和氟米松吸入剂
例10 ^[13]	甲状腺功能亢进症、骨质疏松症、高血压、贫血、抑郁症、憩室病、椎管狭窄、类风湿性关节炎	NA

注:NA表示未提及

表2 纳入患者骨水泥负载抗生素总剂量、抗生素血药浓度及测定时间

纳入病例	骨水泥负载抗生素总剂量(g)					抗生素血药浓度($\mu\text{g/mL}$)(术后测定天数)
	头孢呋辛	头孢唑林	万古霉素	庆大霉素	妥布霉素	
例1 ^[5]	-	-	-	6.0	-	庆大霉素 2.1(6)
例2 ^[6]	-	-	4.0	-	3.6	万古霉素 30.5(1)、妥布霉素 5.8(1)、妥布霉素 3.8(4)
例3 ^[7]	-	-	-	-	NA	妥布霉素 1.4(44)
例4 ^[8]	-	-	4.0	-	4.5	妥布霉素 0.5(28)、万古霉素 18.1(28)
例5 ^[9]	-	-	12.0	2.0	8.0	万古霉素 21.6(25)、妥布霉素 4.8(25)
例6 ^[9]	-	-	9.0	1.5	6.0	妥布霉素 2.2(23)
例7 ^[10]	-	-	2.0	1.0	-	万古霉素 1.5(11)、妥布霉素 0.3(11)
例8 ^[11]	-	>3.0	-	-	>3.6	妥布霉素 2.0(16)
例9 ^[12]	>3.0	-	>3.0	-	>3.6	万古霉素 22.5(7)、妥布霉素 2.9(7)
例10 ^[13]	-	-	>3.0	-	>3.6	妥布霉素 25.3(3)

注:NA表示未提及;-表示无

肌酐升高的时间 ≤ 14 d。6例患者出现少尿(例1、例3、例4、例8、例9、例10)。

2.5 临床处理及转归

10例患者均经内科医师诊断为肾损伤或肾衰竭后,6例患者进行了血透。3例患者进行了静脉抗生素调整。3例患者将抗生素骨水泥负载抗生素进行更换。4例患者取出了抗生素骨水泥。7例患者记录了肌酐恢复具体时间。6例患者在取出抗生素骨水泥后,抗生素浓度降低。见表3。

2.6 患者肾损伤与应用抗生素骨水泥的关联性评价

4例患者根据Naranjo评分认为抗生素骨水泥与肾损伤的关联性为可能(例5、例6、例8、例9);其余患者所涉及的研究均认为抗生素骨水泥是引起急性肾损伤的原因之一^[5-13]。

3 讨论

3.1 PJI使用抗生素骨水泥出现肾损伤的可能原因

3.1.1 抗生素骨水泥 利用骨水泥负载抗生素来治

表3 纳入患者使用抗生素骨水泥出现肾损伤情况及处理结果

纳入病例	肌酐($\mu\text{mol/L}$)		处理结果
	出现升高	峰值	
例1 ^[5]	4.6(3)	4.6(3)	血透,急性肾损伤后2周移除抗生素骨水泥,植入不含抗生素骨水泥;3 d后庆大霉素血药浓度为1.6 $\mu\text{g/mL}$,几周后患者肌酐正常
例2 ^[6]	1.3(1)	3.3(7)	术后2 d将万古霉素调整为达托霉素;2个月后肌酐167.96 $\mu\text{mol/L}$;1年后肌酐85.75 $\mu\text{mol/L}$
例3 ^[7]	1.6(14)	3.7(42)	血透,术后63 d移除间隔物后,未检测到妥布霉素血药浓度
例4 ^[8]	3.0(7)	4.5(28)	术后第6周移除抗生素骨水泥,肌酐恢复为123.76 $\mu\text{mol/L}$
例5 ^[9]	2.4(18)	5.5(27)	血透,术后31 d移除抗生素骨水泥,重新植入仅含10 g万古霉素骨水泥;术后33 d,妥布霉素血药浓度1.6 $\mu\text{g/mL}$;术后86 d肌酐88.4 $\mu\text{mol/L}$
例6 ^[9]	2.5(17)	4.9(46)	术后49 d移除抗生素骨水泥,重新植入含10 g万古霉素骨水泥,妥布霉素浓度<0.5 $\mu\text{g/mL}$;术后91 d肌酐150.28 $\mu\text{mol/L}$
例7 ^[10]	1.5(1)	6.4(12)	血透,术后4周肌酐322.66 $\mu\text{mol/L}$;术后12个月肌酐86.63 $\mu\text{mol/L}$
例8 ^[11]	4.6(11)	7.1(16)	血透,将头孢唑林调整为左氧氟沙星联合万古霉素,移除抗生素骨水泥,重新植入含4 g万古霉素骨水泥;术后42 d肌酐309.4 $\mu\text{mol/L}$
例9 ^[12]	2.4(7)	2.4(7)	移除抗生素骨水泥,3 d后妥布霉素和万古霉素血药浓度为1.9、5.7 $\mu\text{g/mL}$,肌酐为185.64 $\mu\text{mol/L}$,患者的排尿量改善;10 d后肌酐降至150.28 $\mu\text{mol/L}$;19 d后肌酐降至97.24 $\mu\text{mol/L}$
例10 ^[13]	4.0(4)	5.1(5)	血透,出院时妥布霉素浓度为1.8 mg/dL ,将万古霉素联合头孢吡肟调整为头孢曲松;30 d后肌酐79.56 $\mu\text{mol/L}$

疗骨科感染是一种常用手段,局部给予抗生素可在局部达到极高药物浓度,而进入血液中的药物较少,在一定程度上避免了药物毒副作用。而在本研究所纳入的10例患者发生肾损伤可能因抗生素从骨水泥中洗脱,证据可能包括:①抗生素从骨水泥中的洗脱程度受多种因素的影响,包括骨水泥负载抗生素用量等,一般认为骨水泥负载抗生素比例不超过20%,超过此比例则骨水泥不易成型。有研究^[14]认为40 g骨水泥负载抗生素<2 g,为低负载抗生素,40 g骨水泥负载抗生素 ≥ 3.6 g,则为高负载抗生素。已有研究^[15]证明每40 g水泥中至少需要3.6 g抗生素才能达到有效的洗脱和抗生素浓度,以治疗肌肉骨骼感染。在本研究中除1例患者应用抗生素骨水泥含抗生素3 g外,其余均为高负载抗生素,而高负载抗生素早期较高洗脱效率可使血药浓度较高,造成不良反应发生,这在一定程度上解释了肾损伤发生时间多在2周内。同时,8例患者未使用静脉妥布霉素,而5例患者血药浓度>2 $\mu\text{g/mL}$ 。②本文所纳入的病例研究中,骨水泥所负载的抗生素最常见的为万古霉素和氨基糖苷类,这2种抗生素均有肾毒性。在Menge等^[16]的研究中抗生素骨水泥中应用妥布霉素>4.8 g($OR=5.97$, 95%CI: 1.43~24.19, $P=0.01$),万古霉素>4 g($OR=$

5.87, 95%CI: 1.33~26.72, $P=0.02$)是术后出现肾损伤的危险因素。③在例3中进行肾脏活检发现近端小管细胞中溶酶体体积膨大,这为氨基糖苷类引起肾损伤最为明显和特征性的变化。④4例患者根据Naranjo评分认为抗生素骨水泥与急性肾损伤的关联性为可能。6例患者所涉及的研究者认为抗生素骨水泥是引起急性肾损伤的原因之一。以上证据说明抗生素从骨水泥中的洗脱可能是发生肾损伤的原因之一。

3.1.2 全身用抗生素 全身用抗生素也是需要考虑的引起患者肾损伤的重要因素之一。患者应用的抗生素多为万古霉素、头孢菌素,以上抗生素均有可能引起肾损伤。在本研究中有3例患者万古霉素浓度>15 mg/L ,已有证据表明与万古霉素谷浓度<15 mg/L 相比,万古霉素谷浓度>15 mg/L 可以显著增加肾毒性的发生率。同时有4例患者存在联合用药情况,在Salim等^[13]的研究中列出了氨基糖苷骨水泥引起的肾损伤的高危因素,其中之一就是联合用药。

3.1.3 患者基础疾病及用药史 在Salim等^[13]研究中,对于抗生素骨水泥引起急性肾损伤的危险因素包括年龄、使用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂、术中低血压、慢性肾病及应用非甾体抗炎药。在Moore等^[17]研究中对于氨基糖苷类抗生

素引起肾损伤的危险因素包括基础肌酐升高、治疗疗程长及患者为老年。其他潜在的因素包括休克、肝脏疾病、高血压、性别为女性及低蛋白血症。本研究所纳入患者平均年龄为75岁,2例患者应用血管紧张素转化酶抑制剂,2例患者有基础肾病,以上均可成为患者出现急性肾损伤的原因之一。

3.2 PJI患者应用抗生素骨水泥出现肾损伤的处理

本文纳入研究中有6例患者进行了血透。血透可清除部分抗生素。以常用的氨基糖苷类和万古霉素为例,氨基糖苷类药物的表观分布容积相对较小,蛋白结合率低,相对分子质量在465~600。而血透对万古霉素的清除效率低于氨基糖苷类。万古霉素表观分布容积为0.4~1.0 L/kg,蛋白结合率为10%~50%,其相对分子质量为1486。高通量透析膜可以清除万古霉素。Aroonrut等^[18]的研究观察了8名终末期肾脏疾病患者,测定了透析结束前1 h给予万古霉素和透析后患者万古霉素的血药浓度,结果表明药物清除了24.8%。另外,需要注意的是万古霉素血药浓度在血液透析后3~6 h因再分布而出现血药浓度升高的情况。氨基糖苷类药物也有再分布,但持续时间较短(1~2 h),血药浓度升高不明显。

除血透外,部分案例移除了抗生素骨水泥,目前对于是否需要移除抗生素骨水泥尚无统一论,有研究^[12]认为如果血药浓度未出现明显升高,则不用移除抗生素骨水泥。

综上所述,PJI使用抗生素骨水泥可能出现肾损伤,应引起临床关注。但本文仅纳入10例患者,部分患者具有基础肾功能不全的特点,且部分患者同时使用了可能出现肾损伤的其他药物,因而对于结局的判断存在一定的局限性。尽管如此,在临床中仍应该关注患者相关危险因素,如患者基础肾功能不全、合用会出现肾损伤的药物等,应根据情况及时处理,以避免和减少不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] Lima, Ana Lucia L, Oliveira, et al. Periprosthetic joint infections[J]. Interdiscip Perspect Infect Dis, 2013;1-7.
- [2] 于强,田京. 抗生素骨水泥占位器在膝关节假体周围感染二期翻修中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2018,31(3): 5048-5055.
- [3] Kendoff D O, Gehrke T, Stangenberg P, et al. Bioavailability of gentamicin and vancomycin released from an antibiotic

- containing bone cement in patients undergoing a septic one-stage total hip arthroplasty (THA) revision: a monocentric open clinical trial[J]. Hip Int, 2016, 26(1):90-96.
- [4] Luu A, Syed F, Raman G, et al. Two-stage arthroplasty for prosthetic joint infection: a systematic review of acute kidney injury, systemic toxicity and infection control[J]. J Arthroplasty, 2013,28(9):1490-1498.
- [5] Tom M, Van, Raaij, et al. Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2002, 17(7): 948-950.
- [6] James A, Larson T. Acute renal failure after high-dose antibiotic bone cement: case report and review of the literature[J]. Ren Fail, 2015, 37(6):1-6.
- [7] Wu I M, Marin E P, Kashgarian M, et al. A case of an acute kidney injury secondary to an implanted aminoglycoside[J]. Kidney Int, 2009, 75(10):1109-1112.
- [8] Mengnjo A, Carnero G, Govindasamy R. Acute Kidney Injury After Total Hip Arthroplasty (THA) and Antibiotic Spacer Placement. Please Take Out The Cement! [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(4):A56.
- [9] Chalmers P N, Frank J, Sporer S M. Acute postoperative renal failure following insertion of an antibiotic-impregnated cement spacer in revision total joint arthroplasty [J]. JBJS Case Connect, 2012, 2(1): e12.
- [10] Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, et al. Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty[J]. Clin Nephrol, 2008, 69(3):207-212.
- [11] Curtis J M, Vicki S, Donald B. Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty [J]. Pharmacotherapy, 2012, 25(6): 876-880.
- [12] Patrick B N, Rivey M P, Allington D R. Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty [J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(11): 2037-2042.
- [13] Salim S A, Everitt J, Schwartz A, et al. Aminoglycoside impregnated cement spacer precipitating acute kidney injury requiring hemodialysis[J]. Semin Dial, 2018, 31(1): 88-93.
- [14] Cui Q, Mihalko W M, Shields J S, et al. Antibiotic impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty [J]. J Bone Joint Surg Am, 2007,89(4):871-882.
- [15] Hartman C, Hewlett A, Garvin K. The pharmacology of infection after total joint arthroplasty[J]. Curr Orthop Pract, 2012,23(6):529-532.
- [16] Menge T J, Koethe J R, Jenkins C A, et al. Acute kidney injury after placement of an antibiotic-impregnated cement spacer during revision total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2012, 27(6): e1-e2.
- [17] Moore, Richard D. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides[J]. Ann Intern Med, 1984, 100(3):352-357.
- [18] Aroonrut L, Scott M K, Mueller B A, et al. CAHP-210 dialyzer influence on intra-dialytic vancomycin removal [J]. Nephrol Dial Transplant, 2002,17(9):1649-1654.

收稿日期:2020-04-12

本文编辑:蒋少薇