

鸡急性血源性骨髓炎的药物治疗研究

附属第二医院骨科 王明华 江 让

内容提要 用鸡急性血源性骨髓炎模型进行4周药物治疗对照研究。105只鸡，分7组，每组15只鸡。有①正常组对照，②实验对照，③青霉素+庆大霉素，④青霉素+庆大霉素+阿斯匹林，⑤邻氯青霉素，⑥短疗程邻氯青霉素(2周)，⑦邻氯青霉素延迟48小时治疗。结果发现目前临床常用的青霉素+庆大霉素治疗由耐青霉素金黄色葡萄球菌引起的急性血源性骨髓炎效果并不理想，而邻氯青霉素疗效甚好。实验证明抗菌素必须尽早使用，延迟治疗则疗效下降。邻氯青霉素治疗4周或2周，结果一样满意，支持抗菌素疗程不必过长的新观点。新近观点还认为前列腺素对急性骨髓炎的发生发展起重要作用，但本文实验未能显示阿斯匹林有辅助治疗效用。

关键词 骨髓炎/药物治疗；抗菌素；阿司匹林；疾病动物模型；鸡

急性血源性骨髓炎(下简称为AHO)的药物治极为重要。由于近年来细菌耐药性问题日趋严重。在AHO的治疗方面出现了许多新的问题及争论^[1]。为此，我们用鸡AHO模型^[2,3]做药物治疗对照研究，以检验①青霉素与庆大霉素联合治疗的效果；②改用邻氯青霉素能否提高疗效；③抗菌素治疗中的时间问题；④前列腺素抑制剂阿斯匹林是否有辅助治疗作用。

第1组正常对照；第2组实验对照，单纯接种细菌不用药物；第3组用青霉素+庆大霉素；第4组用青霉素+庆大霉素+阿斯匹林；第5、6、7组用邻氯青霉素，用药时间各不相同。药物剂量按鸡体表面积折算，为人体体重单位剂量的3.5倍^[4]。抗菌素注射给药，阿斯匹林经口服，每日用药一次。疗程结束后(即接种后30天)，7组一律处死检查。

1 材料与方法

1.1 细菌 耐青霉素金黄色葡萄球菌(北京药品生物制品检定所提供)，菌号26067，批号3，冻干品安瓿封装，凝固酶++，溶血+++，药敏试验：青霉素耐药，庆大霉素及邻氯青霉素均高度敏感。

1.2 药物 青霉素钠(石家庄第二制药厂)，硫酸庆大霉素(芜湖制药厂)，邻氯青霉素钠(上海第四制药厂)，阿斯匹林片(杭州第一制药厂)。

1.3 实验动物 雄性肉用鸡105只(红波罗与新浦东杂交第1代，浙江农业大学实验牧场)，鸡龄35天，体重415~655g，平均501.5g。随机分7组，每组15只(表1)。

表1 鸡血源性骨髓炎各组实验安排

组别	细菌接种后用药时间
1 正常对照	0
2 实验对照	0
3 青霉素+庆大霉素	第3天—30天
4 青霉素+庆大霉素+阿斯匹林	第3天—30天
5 邻氯青霉素(4周)	第3天—30天
6 邻氯青霉素(2周)	第3天—14天
7 邻氯青霉素(延迟)	第5天—14天

(注) 青霉素5万U/只/天 庆大霉素7000U/只/天
阿斯匹林50mg/只/天 邻氯青霉素70mg/只/天

1.4 制做鸡AHO模型 按Emslie^[5]法由翼静脉注入金黄色葡萄球菌26067生理盐水混悬液0.5ml/只，接种细菌量为 2×10^7 。

1.5 实验观察指标 ①活体观察：隔日秤

量体重，计算增重量，并作增重量变化曲线。另外还观察跛行及病亡情况。②处死后检查，双侧髌关节离断，行X线拍片及病理检查，如有脓液作细菌涂片检查。上述工作在8小时内完成。实验期间死亡的鸡，一经发现立即双侧髌关节离断，福尔马林固定，和其余动物一道检查处理。根据各种异常情况确定各组最终感染率，并用精确概率法直接计算作统计学处理。

2 结果

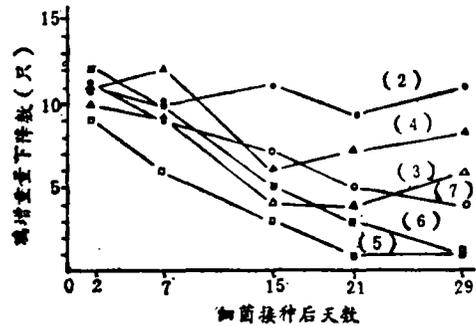
2.1 正常对照组在实验期间全部健康，体重增长迅速，平均每天31.5g，处死后检查均无异常发现。其它6组实验期体重增长量减少，有跛行甚至死亡情况；X线示骨破坏，骨质增生或死骨，病理解剖见软组织脓肿、骨瘘孔、骨膜增厚及粘连；病理切片，骨内脓肿、死骨及软骨内血管菌栓。不同药物处理组结果明显不同(表2)。第2组终感染率为11/15(73.3%)，骨髓炎情况最为严重。第3组终感染率8/15(53.5%)与第4组结果(7/15, 46.7%)相仿($p=0.94888$)，这两组结果似较第2组为好，但统计学差异无显著性($p=0.10835$)。第5、6两组结果一致，终感染率最低，均为1/15(6.7%)，效果明显优于第3、4组($p=0.00037$)，更优于第2组($p=0.00001$)。第7组终感染率为5/15(33.3%)，较第5、6组增高($p=0.03224$)，但与第2组比较差异仍较明显，($p=0.03279$)，显示有一定疗效。

表2 各组鸡骨髓炎异常表现及终感染率

组别	死亡数 (例)	X片异常数 (例)	病理异常数 (例)	终感染率 (%)
2	4	5	11	73.3
3	1	5	8	53.3
4	2	4	7	46.7
5	1	0	1	6.7
6	0	1	1	6.7
7	1	3	5	33.3

2.2 各组体重变化各具特点，本文以正常对

照组内最低增重量的1/3~1/5，或平均增重量的1/5~1/10作为增重量明显下降的标准，即增重量2天<10g，7天<50g，15天<100g，21天<150g，29天<200g判为增重量下降。从附图可见，第2组体重增加量下降只数一直保持在高水平，第3、4组为先高后低，最后又增高的反跳情况。第5、6、7组由高渐低，均无反跳情况，但第7组下降的速度和幅度不如第5、6组。



附图 鸡血源性骨髓炎各实验组增重量下降数的变化 ()中为组别,每组15只鸡,各实验组安排见表1

3 讨论

AHO是常见病，但由于临床上缺乏特异性客观诊断标准，且常夹带许多主观性，难以对病情进行观察、监控与对照比较。Emslie^[3](1983)从鸡翼静脉注射细菌，首次制备成纯血源性骨髓炎动物模型，经病理研究证明对人类AHO各方面模拟性都很好。本文中我们将该鸡模型试用于多组药物对AHO的治疗研究，证明有许多优点：经济方便，易于控制，效果良好，可靠程度高。

抗菌素是治疗AHO的重要方法。但随着大量耐药菌株的出现，抗菌素治疗效果已不如以往，许多新问题有待于研究解决。金葡菌是AHO的主要致病菌，占AHO80%左右，而目前多数菌株对青霉素耐药。链球菌是第二致病菌，也已发现对青霉素耐药者^[5]。因此，AHO单独用青霉素治疗已难奏效。目前国内最常用的是青霉素+庆大霉素联合治疗^[6]。一般认为，庆大霉素是

抗菌力较强、抗菌谱较广的药物，它本身对金葡菌就有很强的杀灭作用，与青霉素合用还有药理学协同作用。但本文动物实验结果却表明，青霉素+庆大霉素联合治疗并不一定有效，第3、4两组用青霉素+庆大霉素的疗效并不明显，与第2组实验对照组比较无显著性差异。根据第5、6两组的良好疗效，我们认为应选用邻氯青霉素治疗AHO。邻氯青霉素是一种新型的半合成青霉素，耐酸耐酶，国外70年代推广使用，对AHO疗效一直很好，O'Brien^[7]认为用此药治疗，基本可免行手术。目前国外还推荐使用更强有力的双氯青霉素，氟氯青霉素等药物，但国内尚无供应。邻氯青霉素供应充足价格低廉，杀菌力强于苯唑青霉素或甲氧苯青霉素，平均血浓度也高^[8]，推广使用有许多有利因素，治疗效果良好，国内已有这方面的成功报告^[9]。

抗菌素治疗AHO，时间因素也非常重要。本实验证实第7组延缓用药2天，疗效明显低于第5、6组，提示早期正确选药并尽早投药的重要性。AHO与其它外科感染不同，若早期选药不当，待3天后再更改药物，可能已致大量脓液和死骨形成，失去了药物治疗的最佳时机。关于用药持续时间问题，目前一般用4~8周的全量抗菌素治疗。但Blockley^[11]主张若临床症状消退，X片无异，10天就可停用抗菌素，Gillespie认为抗菌素治疗3周已足够，Anderson更指出，抗菌素治疗应持续6周的观点不能盲目接受。我们的实验结果，邻氯青霉素治疗2周或4周疗效一样，也提示：用抗菌素治疗AHO，如果有效，在2~3周内已能彻底消灭病灶，无须继续使用；若无效，则2~3周后已有脓肿和死骨形成，转成慢性骨髓炎，此时单独使用抗菌素已无济于事。

Dekel^[10]提出金葡菌能利用花生四烯酸等适宜前体合成前列腺素，而前列腺素，尤其是PGE₂组分可致骨吸收，这在AHO的发病和发展中有特殊作用，他还试用水杨酸钠进行治疗，认为在抗菌素的基础上加用抗炎药阻断前列腺素的合成，可防止骨质破坏和死骨形成，减少慢性骨髓炎的发生机会。本次实验未能证实阿斯匹林有辅助治疗作用，原因可能与基础抗菌素疗效不佳有关。

参 考 文 献

1. 王明华. 国外医学 外科学分册 1986; (2): 97
2. 王明华, 等. 化脓性骨髓炎的两个动物模型 1988 (内部资料)
3. Emslie KR, Nade S. Am J Pathol 1983; 110(3): 333
4. 浙江医科大学药理学系. 药理学实验. 第1版, 北京: 人民卫生出版社, 1985; 240~3
5. Gillespie WJ, Mayo KM. J Bone Joint Surg 1981; 63B(1): 126
6. 杨克勤, 过邦辅. 矫形外科学. 第1版, 上海: 上海科技出版社, 1986; 114~24
7. O'Brien T, et al. J Bone Joint Surg 1982; 64B(4): 450
8. 戴自英. 实用抗菌素学. 第1版, 上海: 上海人民出版社, 1977; 142
9. 任德胜, 等. 中华骨科杂志 1986; 6: 444
10. Dekel S, Francis M J O. J Bone Joint Surg 1981; 63B(2): 178

(1988年1月14日收稿, 1988年6月20日修回)

EXPERIMENTAL DRUG THERAPY FOR ACUTE HEMATOGENEOUS OSTEOMYELITIS IN CHICKENS

Wang Minghua and Jiang Rang

Department of Orthopaedics, Second Teaching Hospital

A 4-week drug therapy investigation in the chicken model of acute hematogenous osteomyelitis has been performed. 105 chickens were divided into the following 2 control and 5 drug treated groups, with 15 chickens each group: ① the normal control, ② the experimental control, ③ the penicillin and gentamycin treated group, ④ the penicillin, gentamycin plus aspirin treated group, ⑤ the cloxacillin treated group, ⑥ the 2-week cloxacillin treated group and ⑦ the cloxacillin treated group with 48h delay. The result has shown penicillin and gentamycin, now used extensively, have poor effect on acute hematogenous osteomyelitis caused by penicillin resistant staphylococcus aureus, whereas cloxacillin exerts far better effect. It has also been confirmed that antibiotics should be prescribed as soon as possible. Both the 2-week and 4-week cloxacillin treatments yield similar result, which supports the new idea that there is no need for a longer-than-2-3 week antibiotics treatment. It is recently suggested that prostaglandin has a special function on the development of osteomyelitis. However our experiment fails to show the effect of aspirin in osteomyelitis treatment.

KEY WORDS Osteomyelitis/drug ther; Antibiotics; Aspirin; Disease model, animal; Chicken

外阴软纤维瘤一例报告

附属妇产科医院妇科 胡翠华

1 病例摘要 患者女性, 31岁。因发现外阴肿块3年余, 于1988年3月4日入院。患者3年前无意中发现左侧外阴部有一如黄豆大小肿块, 无疼痛不适。随后肿块逐渐增大, 近一年来肿块增大较快。

体检: 一般情况良好, 无异常发现。左大阴唇见分叶状肿物, 其中三叶约 $6 \times 5 \times 4$ cm, 其余三叶约 $3 \times 2 \times 2$ cm, 均有蒂与大阴唇相连, 质地中等。入院拟诊: 外阴赘生物(纤维瘤)。治疗经过: 在局麻下行外阴赘生物切除术, 肉眼观呈分叶状, 切面观呈纤维样结构。病理报告: 左侧大阴唇软纤

维瘤。患者于手术后第6天痊愈出院。

2 讨论 外阴软纤维瘤又称皮赘, 常发生在阴唇, 多单发, 有时呈多个分叶状, 生长缓慢。组织学上主要是由疏松的纤维细胞和少量胶原纤维组成, 常含有许多毛细血管, 表面的表皮呈棘细胞增生和角化过度。本病为良性外阴肿瘤, 手术切除后通常不再复发。本例为较大的分叶状赘瘤, 文献报道尚不多见。因瘤体柔软, 术前需与外阴脂肪瘤鉴别, 通常脂肪瘤多呈单个, 圆球形或结节状, 质地比纤维瘤柔软, 显微镜检查均由成熟的脂肪细胞组成, 可与软纤维瘤鉴别。

(1988年3月28日收稿, 同年4月25日修回)