

短篇论著

清创联合抗生素溶液局部持续灌注引流治疗胸腰椎后路内固定术后早期切口深部感染的疗效观察

The effect of debridement and local continuous irrigation and drainage with antibiotic solution for treating postoperative deep infection of surgical incision after thoracolumbar posterior internal fixation

朱 禧¹, 吴 昊², 施建党¹, 牛宁奎¹, 乔永东¹, 丁惠强¹, 原文琦¹

(1 宁夏医科大学总医院脊柱骨科 750004 银川市; 2 宁夏回族自治区石嘴山市第三人民医院脊柱骨科 753400)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.04.13

中图分类号: R619 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2021)-04-0365-05

胸腰椎疾患内固定术后早期手术切口深部感染作为脊柱手术的严重并发症, 仍然是困扰临床医生的难题^[1-2]。尽管采取了各种预防措施, 术后仍然存在 12.7% 的手术部位感染率^[3]。术后早期切口深部感染除了增加患者痛苦外, 还常因再次手术、长期抗菌治疗导致住院时间延长、住院费用增高等情况, 给社会和家庭带来巨大的经济负担^[4-5]。清创联合持续灌注引流是现行较为常用的治疗方法^[6], 而目前多采用生理盐水为灌注液^[7], 如在灌注液中加入抗生素, 理论上应能提高局部药物浓度, 缩短治疗时间, 有学者报道采用此法在临床上也取得了良好疗效^[8]。然而, 也有报道称局部用药易导致细菌耐药, 不利于感染的控制^[9]。局部持续应用抗生素溶液灌注是否更有利于感染控制, 缺乏对比观察。本研究回顾性比较清创联合抗生素溶液与生理盐水局部持续灌注引流治疗胸腰椎后路内固定术后早期手术切口深部感染的疗效。

临床资料 病例纳入标准: ①胸腰椎退变、创伤内固定融合术后; ②术后体温升高, 手术部位红肿热痛; ③血液检查: 血白细胞(white blood cell, WBC)计数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)异常; ④MRI 提示术区深部有感染灶; ⑤切口分泌物或深部穿刺液细菌培养阳性^[10]。排除标准: ①内置物松动或骨融合可以拆除内固定者; ②感染再次复发者; ③不能定期随访者。2014 年 6 月~2019 年 6 月共有 19 例于宁夏医科大学总医院脊柱骨科采用清创联合抗生素溶液局部持续灌注引流

治疗胸腰椎后路手术后早期切口深部感染的患者纳入本研究(抗生素组)。收集同期 12 例采用清创联合单纯生理盐水局部持续灌注引流治疗的胸腰椎后路手术后早期手术切口深部感染的患者进行对比(对照组)。抗生素组中, 后路腰椎椎间融合术 (posterior lumbar interbody fusion, PLIF) 后 13 例, 胸腰椎骨折内固定术后 6 例; 3 例切口周围红肿伴剧烈疼痛, 14 例切口有分泌物渗出, 2 例出现神经症状, 合并糖尿病 1 例。对照组中, 腰椎 PLIF 8 例, 胸腰椎骨折内固定 4 例; 1 例切口周围红肿伴剧烈疼痛, 9 例切口有分泌物渗出, 2 例出现神经症状, 合并糖尿病 3 例。所有患者的血糖在围手术期均控制在正常范围之内。两组患者的一般资料见表 1, 其中营养状况采用美国肠外肠内营养学会推荐的适应各个年龄阶段和疾病的主观全面评定法^[11](Subjective Global Assessment, SGA)评估。两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、SGA 评估及出院后随访时间均无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。

术前评估患者身体一般情况, 完善术前常规化验及检查, 包括 WBC、CRP、PCT、ESR、血培养、采集切口处渗液或炎症组织进行细菌培养。细菌培养结果未出来前, 选择静脉使用广谱抗生素, 随后根据药物敏感性试验结果选择敏感抗生素治疗。卧床休息并对症治疗, SGA 评估 B 级者纠正营养不良等。

表 1 两组患者的临床资料

	抗生素组 (n=19)	对照组 (n=12)
年龄(岁)	52.40±16.88	55.75±13.78
性别(男/女)	7/12	8/4
糖尿病(例)	1	3
体质指数(kg/m ²)	26.76±3.22	25.36±3.18
吸烟史(例)	7	8
营养状况评估 A/B/C(例)	7/12/0	4/8/0
随访时间(月)	9.49±2.72	8.72±3.10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81760399); 国家自然科学基金资助项目(编号:82060402)

第一作者简介:男(1983-), 副主任医师, 博士在读, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0951)6743242 E-mail: zx_830724@163.com

并列第一作者: 吴昊 E-mail: 328721929@qq.com

通讯作者: 施建党 E-mail: shi_jiandang@163.com

抗生素组:全身麻醉,原切口进入,逐层显露内固定,清除切口深部脓性分泌物及软组织坏死物,留取部分标本行细菌培养及药敏试验。彻底清除坏死组织及被脓液附着的植骨材料,内固定予以保留。稀释聚维酮碘溶液浸泡、生理盐水反复冲洗切口,于切口头端左右各留置灌注管 1 根,切口尾端左右各留置引流管 1 根,深度位于内固定物两旁。双股 7 号丝线将管路固定于皮肤,严密缝合切口。两根灌注管接灌注瓶,灌注液为加入抗生素的生理盐水,抗生素初始选择庆大霉素,如已有药敏试验提示病原菌对庆大霉素耐药,则更换为万古霉素,浓度参考静脉用药,用 8 万单位庆大霉素或 0.4 克万古霉素配入 500ml 生理盐水。两根引流管接引流袋。

对照组:清创及灌注引流管留置方法同抗生素组,保留内固定,灌注液为生理盐水。

术后处理:(1)抗生素组:术后每日监测体温,静脉抗生素使用方法同术前,灌注液中选择加入抗生素的方案与术中保持一致,持续灌注伤口,平均滴速为 125ml/h,保持出入平衡。术后第 1、3、5、7 天、出院时及随访时行血常规、CRP、PCT、ESR 等实验室检查,术后根据引流液性质,在引流液由浑浊变清亮的过程中间隔 3~5d 做一次引流液细菌培养及药敏试验。当引流液彻底清亮、无坏死物,体温、WBC 计数正常,CRP、PCT、ESR 明显下降至接近正常或正常,连续 2 次引流液细菌培养结果阴性后停止灌注,引流管外接负压吸引球,负压吸引至少 2d 后或者待伤口引流液低于 30ml,逐步拔除引流管,拔除引流管前再次取引流液培养。切口达到拆线标准视为愈合。在灌注冲洗期间,每隔 2h 需挤压灌注冲洗管,防止坏死物质堵塞管道,引流液较浑浊时适当加快滴速,引流液清亮时可减慢滴速,维持液体总量 3L/d,保持管道通畅。当炎症指标正常及连续 3 次引流液细菌培养结果阴性后停用静脉抗生素准予出院并院外口服抗生素 8 周。(2)对照组:采用生理盐水 3L/d 持续 24h 灌注引流,余同抗生素组。

疗效评价:在术前、出院时和末次随访时采用疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估患者腰痛情况, Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)评估患者生活质量。分别记录两组术前术后体温,血培养结果,术后不同时间点的 WBC、CRP、PCT、ESR 数值,术后并发症、灌注引流时间、引流管放置时间、静脉抗生素使用时间、切口愈合时间和住院时间,治疗前及治疗中细菌培养及药敏结果;比较两组患者治疗过程中致病菌分布与总体耐药情况。

统计学处理:采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用频数(%)表示。两组间年龄、体质指数、随访时间、灌注引流时间、引流管放置时间、静脉使用抗生素时间、切口愈合时间和住院时间比较采用独立样本 t 检验,性别构成、吸烟史等计数资料比较采用确切概率法。两组间重复测量设计的指标比较,采用重复测量设计的方差分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果 31 例患者均得到随访。两组患者出院及末次随访时 VAS 评分及 ODI 与同组术前比较均有统计学差异($P<0.05$),组间同时间点比较均无统计学差异($P>0.05$,表 2)。

两组患者术后不同时间点体温、WBC、ESR、PCT 及 CRP 数值与同组术前比较均有统计学差异($P<0.05$)。两组患者术后体温均呈下降趋势,出院时降至正常,两组间比较抗生素组体温从术后第 1 天~第 7 天下降更快,有统计学差异($P<0.05$),随访时均无发热,未继续记录比较。两组患者 WBC 计数从术后第 1 天~第 7 天均呈下降趋势,出院及随访时均恢复正常,组间比较无统计学差异($P>0.05$)。两组患者 ESR、CRP 和 PCT 术后第 1 天~第 7 天呈明显下降趋势,且抗生素组明显低于对照组,有统计学差异($P<0.05$,表 3),出院及随访时各指标均恢复正常。

抗生素组术后灌注引流时间、引流管放置时间、静脉使用抗生素时间及住院时间较对照组缩短,有统计学差异($P<0.05$);两组切口愈合时间比较无统计学差异($P>0.05$,表 4)。

两组患者均从术前至彻底拔除引流管前在不同时间点行分泌物、血及引流液细菌培养+药敏试验,共有 26 例患者培养出病原菌,5 例未培养出病原菌。其中抗生素组培养出病原菌 16 例,对照组培养出病原菌 10 例。感染大肠埃希菌 8 例(25.8%,8/31),金黄色葡萄球菌 6 例(19.4%,6/31),阴沟肠杆菌 4 例(12.9%,4/31),凝固酶阴性葡萄球菌 3 例(9.7%,3/31),铜绿假单胞菌、近平滑念珠菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌、嗜水气单胞菌各 1 例(3.2%,1/31)。细菌培养阴性 5 例(16.2%,5/31)。两组患者在不同时间点的细菌培养+药敏结果中未出现对不同抗生素新增耐药的情况,致病菌分布和总体耐药率在整个治疗过程中均未发生变化且两组比较无统计学差异($P>0.05$,表 5)。两组手术并发症情况,抗生素组发生肺部感染 1 例;对照组发生压疮 1 例、下肢深静脉血栓 1 例、消化道出血 1 例,针对各并发症予以对症治疗治愈。

表 2 两组患者术前、出院时及末次随访时 VAS 评分和 ODI 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	VAS 评分			ODI (%)		
	术前	出院时	末次随访	术前	出院时	末次随访
对照组	6.67±1.61	2.75±0.97 ^②	1.75±1.36 ^②	75.17±8.01	33.00±7.29 ^②	16.83±4.30 ^②
抗生素组	6.26±1.56 ^①	2.84±1.42 ^{①②}	1.31±1.06 ^{①②}	72.79±9.48 ^①	33.58±9.52 ^{①②}	18.00±4.81 ^{①②}

注:①与对照组比较 $P>0.05$;②与同组术前比较 $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后体温、WBC、CRP、PCT、ESR 的比较

($\bar{x} \pm s$)

	术前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 5 天	术后第 7 天	出院时	出院后 1 个月	出院后 3 个月	末次随访
体温(℃)									
对照组	37.7±1.1	37.9±0.7 ^①	37.6±0.5 ^①	37.4±0.3 ^①	37.2±0.3 ^①	36.6±0.2 ^①	—	—	—
抗生素组	38.4±0.9	37.7±0.5 ^①	37.3±0.4 ^①	36.9±0.3 ^①	36.7±0.3 ^①	36.7±0.2 ^①	—	—	—
白细胞计数($\times 10^9$ 个/L)									
对照组	13.3±2.2	9.9±3.9 ^①	7.7±3.3 ^①	6.9±3.1 ^①	7.0±1.9 ^①	6.7±1.7 ^①	6.4±1.8 ^①	5.6±1.9 ^①	5.1±2.0 ^①
抗生素组	14.7±2.8	10.6±3.3 ^①	6.4±1.7 ^①	6.5±2.3 ^①	7.1±2.6 ^①	6.5±2.6 ^①	6.6±3.0 ^①	6.3±3.3 ^①	5.2±2.1 ^①
C反应蛋白(mg/L)									
对照组	60.9±31.3	55.8±26.6 ^①	51.2±28.6 ^①	48.3±27.3 ^①	44.1±24.4 ^①	7.9±2.7 ^①	6.1±2.6 ^①	6.3±2.0 ^①	4.7±1.5 ^①
抗生素组	68.2±49.5	53.0±32.0 ^①	38.3±22.3 ^①	31.3±14.0 ^①	22.1±7.6 ^①	6.7±1.6 ^①	4.7±1.6 ^①	5.3±1.9 ^①	5.2±2.1 ^①
降钙素原(μ g/L)									
对照组	10.7±1.5	8.7±1.7 ^①	6.6±1.4 ^①	4.3±1.8 ^①	2.6±0.8 ^①	0.4±0.2 ^①	0.3±0.1 ^①	0.2±0.1 ^①	0.4±0.2 ^①
抗生素组	10.4±2.0	8.3±1.5 ^①	5.9±1.5 ^①	2.6±1.6 ^①	1.5±0.6 ^①	0.3±0.1 ^①	0.3±0.1 ^①	0.3±0.2 ^①	0.3±0.1 ^①
红细胞沉降率(mm/h)									
对照组	67.8±27.2	59.1±21.1 ^①	50.3±23.3 ^①	48.7±21.7 ^①	42.6±15.7 ^①	13.4±5.8 ^①	12.4±6.5 ^①	17.1±2.9 ^①	12.2±5.6 ^①
抗生素组	61.8±25.3	50.6±18.6 ^①	39.6±18.2 ^①	26.0±8.1 ^①	23.8±7.4 ^①	12.7±6.1 ^①	12.9±4.8 ^①	10.3±4.5 ^①	9.4±5.1 ^①

注:①与同组术前比较 $P<0.05$

表 4 两组术后灌注、引流管放置、静脉使用抗生素时间及住院时间比较

($\bar{x} \pm s, d$)

	抗生素组	对照组
灌注引流时间	14.3±3.5 ^①	19.08±9.9
引流管放置时间	16.0±3.4 ^①	21.3±10.4
静脉使用抗生素时间	19.3±4.0 ^①	25.8±10.3
切口愈合时间	15.8±3.9	16.7±3.4
住院时间	23.6±4.1 ^①	30.8±10.2

注:①与对照组比较 $P<0.05$

表 5 两组患者病原菌耐药情况对比

抗菌药物	抗生素组($n=16$)		对照组($n=10$)		P值
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	
青霉素	7	43.8	3	30.0	0.683
万古霉素	0	0.0	0	0.0	—
红霉素	1	6.2	1	10.0	1.000
头孢曲松	6	37.5	4	40.0	1.000
头孢唑啉	7	43.8	4	40.0	1.000
庆大霉素	5	31.3	3	30.0	1.000
左氧氟沙星	4	25.0	4	40.0	0.664
环丙沙星	7	43.8	3	30.0	0.683

讨论 清创联合持续灌注引流是治疗胸腰椎后路内固定术后早期切口深部感染的常见方法,但在灌注液中加入抗生素的报道较少。究其原因,主要是对加入抗生素后能否有助于控制感染和是否会导致耐药菌增加尚未达成共识。

体温和 WBC、CRP、PCT、ESR 是评估感染较为有效的指标^[12,13]。本研究中两组患者上述指标在术后各时间点与术前比较均有统计学差异,表明感染早期及时的清创联

合手术部位局部持续灌注引流手术有利于控制感染的进展。两组相比,术后第 1 天~第 7 天 WBC 下降趋势无统计学差异,但抗生素组的体温下降趋势明显低于对照组,且在反映炎症控制程度更为敏感的 CRP、PCT、ESR 指标上,抗生素组下降更明显,提示灌注液加用抗生素后可能更迅速有效地缓解全身炎症反应。

本研究中两组患者出院时和末次随访 VAS 评分及 ODI 与同组术前比较均有统计学差异,组间同时时间点比较无统计学差异,两种方法疗效相当,切口愈合拆线时间无统计学差异,但抗生素组在达到同样疗效的同时,更早地结束灌注并拔除引流管,缩短了静脉使用抗生素的时间从而缩短了住院时间,这在治疗胸腰椎后路内固定术后早期切口深部感染时十分有意义。研究显示,越早并且在越短时间内控制术后深部感染就越有利于内置物的保留^[14,15],早期清创引流为保留内置物创造了条件^[16],本组对比观察表明,灌注液中加用抗生素较单纯生理盐水灌注引流可以在更短时间内控制感染,更有利于内置物的保留,同时缩短了整体治疗时间,有利于尽早减轻患者痛苦,缓解了长期卧床及护理带来的经济负担。

我们认为清创联合抗生素溶液手术部位局部持续灌注引流具有以下优点:①有效维持病灶局部药物浓度,使炎症指标下降更快;②有利于保留内固定并缩短静脉使用抗生素和住院的时间,加速了患者的临床康复。采用这种方法时对护理的要求较高,因为在灌注引流过程中可能出现灌注液外渗及引流管堵塞等情况,发现和处理不及时可能导致冲洗失败。

对于局部应用抗生素治疗脊柱内固定术后早期手术切口深部感染目前还没有定论,争议的焦点是耐药问题。理论上讲,抗生素局部应用可能会增加耐药菌的产生,但

目前已有学者通过局部使用庆大霉素治疗脊柱内固定术后感染获得成功^[17], khnana 等^[18]与 Chotai 等^[19]分别对 4875 例和 1215 例局部应用万古霉素的脊柱手术患者进行回顾性研究,均未得出局部应用抗生素会导致耐药菌株产生的结论。细菌耐药的主要原因是滥用、盲目的经验性用药以及局部药物浓度不能达到最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 使得细菌对抗生素的敏感性逐渐下降^[17-20]。本研究结合细菌培养及药敏结果使用的庆大霉素和万古霉素是目前研究较多、可以在局部使用的两种主要抗生素,这与脊柱内固定手术切口深部感染的致病菌分布以及其他抗生素如头孢类的局部应用尚缺乏有力的研究支持有关^[21]。有研究认为金黄色葡萄球菌是脊柱术后切口感染最常见的致病菌,其次为肠球菌、大肠杆菌等^[22],本研究中感染最多菌类为大肠埃希菌(25.8%, 8/31),其次为金黄色葡萄球菌(19.4%, 6/31),与其他报道稍有差异,考虑可能与样本量较少有关。局部药物浓度与不同给药途径关系很大,既往文献中局部使用抗生素的方法和剂量各有不同,但无论是局部喷洒还是借助载体^[23],都存在单次使用、初期药物爆发性释放后无法维持病灶内高药物浓度的问题,当药物浓度不能达到 MIC 时就可能导致耐药菌的产生。以万古霉素为例,其对金葡菌的 MIC $\leq 2\text{mg/L}$ 时为敏感,4~8mg/L 为中度敏感, MIC $\geq 16\text{mg/L}$ 为耐药,而本研究使用的抗生素溶液浓度为 800mg/L,远超 MIC 且浓度易于调控,持续灌注的给药方式保证药物作用时间,不受药物半衰期的影响,避免了因局部药物浓度不足导致细菌耐药的发生。本研究中两组患者在持续灌注冲洗前后的致病菌分布和总体耐药率均未发生变化且两组相比无统计学差异,说明抗生素溶液对病原菌耐药情况并未产生影响,与之前的报道^[17-19, 24]一致。

此外,有内固定置入的患者,细菌定植在置入物表面会形成一层多糖-蛋白膜^[25],静脉抗生素很难进入膜内去消灭细菌,病灶内的血药浓度难以达到理想水平也易产生耐药性,而清创后局部灌注引流使用流动的冲洗液可有效干扰细菌在内固定表面定植及细菌生物膜的形成^[6, 7, 25],使静脉抗生素可以更有效地发挥作用。

长期静脉使用抗生素也是导致细菌耐药的因素之一,本研究中抗生素组灌注时间及静脉抗生素使用时间均低于对照组,理论上通过缩短静脉抗生素使用时间还可能减少细菌耐药的发生。尽管本研究样本量较少,但笔者通过研究观察认为抗生素溶液局部持续灌注引流在保证局部药物浓度和作用时间的情况下,没有增加细菌耐药的发生,且能更快控制感染,缩短静脉抗生素使用时间,从而有可能减少因长期静脉使用抗生素导致细菌耐药的发生。

综上所述,清创联合抗生素溶液局部持续灌注引流治疗胸腰椎后路内固定术后早期手术切口深部感染疗效可靠,在灌注液中加入抗生素可更快控制感染、加速康复。不足之处是本研究样本量较小,且为回顾性研究,有待多中心、随机性、大样本的进一步研究。

参考文献

1. Dapunt U, Bürkle C, Günther F, et al. Surgical site infections following instrumented stabilization of the spine[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 20(13): 1239-1245.
2. James D, Robert B, Jun K, et al. Postoperative spine infection: diagnosis and management[J]. Glob Spine J, 2018, 8(4 Suppl): 37S-43S.
3. McClelland S, Takemoto RC, Lonner BS, et al. Analysis of postoperative thoracolumbar spine infections in a prospective randomized controlled trial using the centers for disease control surgical site infection criteria[J]. Int J Spine Surg, 2016, 10: 14.
4. Ambar H, Hsiuyin C, Ravindhar V, et al. Risk factors for surgical site infections following adult spine operations[J]. Infect Cont Hosp Ep, 2016, 37(12): 1458-1467.
5. Blumberg TJ, Woelber E, Bellabarba C, et al. Predictors of increased cost and length of stay in the treatment of postoperative spine surgical site infection[J]. Spine J, 2017, 18(2): 300-306.
6. Chikawa T, Sakai T, Bhatia NN, et al. Retrospective study of deep surgical site infections following spinal surgery and the effectiveness of continuous irrigation [J]. Brit J Neurosurg, 2011, 25(5): 621-624.
7. Fei J, Gu J. Comparison of lavage techniques for preventing incision infection following posterior lumbar interbody fusion [J]. Med Sci Monitor, 2017, 20(23): 3010-3018.
8. Uri O, Stein GY, Lilach H. Antibiotic restriction might Facilitate the emergence of multi-drug resistance [J]. Plos Comput Biol, 2015, 11(6): e1004340.
9. 覃康, 张世民, 姚喜洲, 等. 局部措施预防骨科手术部位感染研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(6): 340-343.
10. 马晓生, 郑超君, 姜雷, 等. 脊柱手术后切口深部感染的早期判断[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(11): 971-976.
11. Putwatana P, Reodecha P, Sirapo-ngam Y, et al. Nutrition screening tools and the prediction of postoperative infectious and wound complications: comparison of methods in presence of risk adjustment[J]. Nutrition, 2005, 21(6): 691-697.
12. Iwata E, Shigematsu H, Koizumi M, et al. Lymphocyte count at 4 days postoperatively and CRP level at 7 days postoperatively[J]. Spine, 2016, 41(14): 1173-1178.
13. Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection[J]. Plos One, 2010, 5(2): e9358.
14. Barrey C, Launay O, Freitas E, et al. The follow-up of patients with postoperative infection of the spine[J]. Eur J Orthop Surg Tr, 2013, 23(Suppl 1): S29-34.
15. Chen SH, Lee CH, Huang KC, et al. Postoperative wound infection after posterior spinal instrumentation: analysis of long-term treatment outcomes[J]. Eur Spine J, 2015, 24(3): 561-570.
16. 王许可, 宋仁谦, 周英杰, 等. 保留内置物清创术联合真空

- 负压封闭引流治疗脊柱术后早发性感染[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(12): 1123-1125.
17. Janssen DMC, Maud K, Jan G, et al. A retrospective analysis of deep surgical site infection treatment after instrumented spinal fusion with the use of supplementary surgical site antibiotic carriers[J]. J Bone Joint Infect, 2018, 3(2): 94-103.
 18. Khanna K, Valone F, Tenorio A, et al. Local application of vancomycin in spine surgery does not result in increased vancomycin-resistant bacteria-10-year data[J]. Spine Deform, 2019, 7(5): 696-701.
 19. Chotai S, Wright P, Hale A, et al. Dose intrawound vancomycin application during spine surgery create vancomycin-resistant organism [J]. Neurosurgery, 2017, 80(5): 746-753.
 20. Watkins RR, Bonomo RA. Overview: global and surgical site impact of antibiotic resistance [J]. Infect Dis Clin N Am, 2016, 30(2): 313-322.
 21. 曹峥, 侯树勋. 骨科局部应用抗生素对局部细胞的作用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(9): 1696-1700.
 22. Abadul-Jabbar A, Berven S, Hu S, et al. Surgical site infections in spine surgery: identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases[J]. Spine, 2013, 38(22): E1425-1431.
 23. Qin CH, Zhang HA, Chee YH, et al. Comparison of the use of antibiotic-loaded calcium sulphate and wound irrigation-suction in the treatment of lower limb chronic osteomyelitis [J]. Injury, 2019, 50(2): 508-514.
 24. 刘少强, 齐强, 陈仲强, 等. 脊柱术后手术部位感染 67 例临床分析[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(07): 523-527.
 25. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, et al. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2014, 228(10): 1083-1099.
- (收稿日期: 2020-06-10 末次修回日期: 2021-01-29)
(本文编辑 李伟霞)

(上接第 364 页)

41. Sarkar S, Korolchuk VI, Renna M, et al. Complex inhibitory effects of nitric oxide on autophagy[J]. Mol Cell, 2011, 43(1): 19-32.
 42. 刘源, 王蓉. 自噬相关机制在颅脑创伤中的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(6): 794-798.
 43. Lipinski MM, Wu J, Faden AI, et al. Function and mechanisms of autophagy in brain and spinal cord trauma[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(6): 565-577.
 44. 李喜功, 陆洋, 林向进, 等. 雷帕霉素增强自噬表达对大鼠急性脊髓损伤后神经细胞凋亡影响的实验研究[J]. 中国科技论文, 2018, 13(6): 621-625.
 45. 封秀梅, 许明敏, 黄辰, 等. 自噬抑制剂 3-MA 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(8): 129-134.
 46. Wang ZY, Lin JH, Muharram A, et al. Beclin-1-mediated autophagy protects spinal cord neurons against mechanical injury-induced apoptosis[J]. Apoptosis, 2014, 19(6): 933-945.
 47. Wang C, Wang Q, Lou Y, et al. Salidroside attenuates neuroinflammation and improves functional recovery after spinal cord injury through microglia polarization regulation[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2): 1148-1166.
 48. Ko SH, Apple EC, Liu Z, et al. Age-dependent autophagy induction after injury promotes axon regeneration by limiting NOTCH[J]. Autophagy, 2020, 16(11): 2052-2068.
 49. He M, Ding Y, Chu C, et al. Autophagy induction stabilizes microtubules and promotes axon regeneration after spinal cord injury[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(40): 11324-11329.
 50. Rami A, Langhagen A, Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin 1 and autophagy-like cell death[J]. Neurobiol Dis, 2008, 29(1): 132-141.
 51. Zhang HY, Wang ZG, Wu FZ, et al. Regulation of autophagy and ubiquitinated protein accumulation by bFGF promotes functional recovery and neural protection in a rat model of spinal cord injury[J]. Mol Neurobiol, 2013, 48(3): 452-464.
 52. Bisicchia E, Latini L, Cavallucci V, et al. Autophagy inhibition favors survival of rubrospinal neurons after spinal cord hemisection[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 4896-4907.
 53. Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, et al. ER stress(PERK/eIF2alpha phosphorylation) mediates the polyglutamine-induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation[J]. Cell Death Differ, 2007, 14(2): 230-239.
 54. González-Rodríguez A, Mayoral R, Agra N, et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1179.
 55. Zhou K, Zheng Z, Li Y, et al. TFE3, a potential therapeutic target for Spinal Cord Injury via augmenting autophagy flux and alleviating ER stress [J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9280-9302.
 56. Vahsen BF, Ribas VT, Sundermeyer J, et al. Inhibition of the autophagic protein ULK1 attenuates axonal degeneration in vitro and in vivo, enhances translation, and modulates splicing[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(10): 2810-2827.
 57. Basit F, Cristofanon S, Fulda S. Obatoclox (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes [J]. Cell Death Differ, 2013, 20(9): 1161-1173.
- (收稿日期: 2020-10-11 修回日期: 2021-02-01)
(本文编辑 彭向峰)