

骨肉瘤保肢术后感染的治疗和预后分析

邹昌业, 王永谦, 尹军强, 谢显彪, 黄 纲, 王 晋, 沈靖南*

(中山大学附属第一医院骨肿瘤科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】比较骨肉瘤术后假体周围感染的不同手术方法的效果, 研究假体周围感染对骨肉瘤患者预后的影响, 探讨骨肉瘤保肢术后假体周围感染治疗方法的选择。【方法】回顾分析 2003–2008 年在我院就诊的骨肉瘤患者, 记录患者个人和病情的各种信息, 并随访患者, 建立临床资料数据库。提取骨肉瘤保肢患者术后假体周围感染患者资料, 比较清创灌洗、一期翻修、二期翻修和截肢等手术方法控制感染的效果。利用 Kaplan–Meier 生存分析感染对骨肉瘤整体预后的影响。【结果】2003–2008 年共 183 例 Enneking II B 期骨肉瘤患者在我院接受治疗, 其中术后假体周围感染患者为 17 人(9.28%), 其中股骨远端 7 例, 胫骨近端 5 例, 肱骨近端 2 例, 骨盆 3 例。感染发生时间中位时间为术后 8.9 月(2.3–31.5 月), 细菌培养阳性率为 70.6%, 多数为葡萄球菌。共经历 25 次手术, 14 例感染得到控制, 感染控制率为 82.4%; 3 例患者截肢, 保肢成功率为 82.4%。不同手术方法感染控制率: 清创灌洗术感染控制率为 33.3%(3/9), 一期翻修手术感染控制率为 50%(1/2); 最终采取二期翻修患者感染控制率为 100%(7/7)。最终采取截肢患者感染控制率为 100%(3/3); 通过 Kaplan–Meier 生存分析感染和无感染患者的两年生存率分别为 94% 和 85%, 五年生存率分别为 79% 和 55% ($P = 0.04$)。【结论】从感染控制角度, 二期翻修是治疗骨肉瘤术后假体感染有效方法; 预后方面, 术后感染患者的要好于术后无感染患者。骨肉瘤保肢术后假体周围感染的手术治疗方法和时机的选择需要考虑到感染对预后的影响。

关键词: 骨肉瘤; 保肢; 感染; 预后

中图分类号: R73

文献标志码: A

文章编号: 1672–3554(2014)03–0452–07

Treatment of Deep Infection After Limb Salvage of Osteosarcoma Patients and Prognosis Analysis

ZOU Chang-ye, WANG Yong-qian, YIN Jun-qiang, XIE Xian-biao, HUANG Gang, WANG Jin, SHEN Jing-nan*

(Department of Musculoskeletal Oncology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】Comparing the results of different operations for infection of patients with osteosarcoma after limb salvage and studying the effect of deep infection on the prognosis. Discussing how to determine the optimal treatment. 【Methods】We retrospectively reviewed the osteosarcoma patients registered in our hospital from January 2003 to December of 2008, information about the general condition and disease-related factors of each patients were recorded. The patients were followed up the and clinical database was established. Patients suffered from the deep infection around the prosthesis were included in the current study. Debridement and irrigation, one-stage revision, two-stage revision and amputation were used to treat infection. The results of different methods of treatment were compared and Kaplan–Meier survival analysis was used to determine the effect of infection on the prognosis of patients with osteosarcoma. 【Results】From January 2003 to December of 2008, 183 patients with osteosarcoma at Enneking II B were treated in our hospital, 17 patients suffered from the deep infection after limb salvage. Among them, there were 7 patients with tumor in the distal femurs, 5 patients in the proximal tibia, 2 patients in the proximal humerus and 3 patients in the pelvis. The median interval from operation to infection is 8.9 months (range from 2.3 to 31.5 months). 70.6% of the infected patients were positive for bacteria culture, most of them are staphylococcus. Totally 25 operations were performed and 14 patients with infection were successfully cured, which lead the control rate of 82.4%. Three patients underwent amputation, and the rate of limb salvage is 82.4%.

收稿日期: 2013–08–29

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81001194); 教育部高等院校博士学科点专项基金(20100171120077); 中山大学“5010”项目(2007009)

作者简介: 邹昌业, 博士, 主治医师, 研究方向: 骨与软组织肿瘤, E-mail: zcyxs@hotmail.com; * 通信作者: 沈靖南, 教授, 博士生导师, E-mail: shenjingnan@126.com.

Two patients chose the amputation directly and both were successfully cured. Cure rate for patients choosing debridement and irrigation was 33.3% (3/9). For the two patients choosing one-stage revision, the cure rate was 50%. For the seven patients who underwent two-stage revision and three patients underwent amputation, the infections were all controlled. According to Kaplan-Meier survival analysis, two-year survival of patients with and without infection were 94% and 85%, five-year survival of patients with and without infection were 79% and 55% ($P = 0.04$) respectively. 【Conclusion】 From the point of treatment of infection, two-stage revision was the best choice. For the aspect of prognosis, patients with infection had superior clinical outcome than the patient without infection. The effect of infection on the prognosis of the patients with osteosarcoma should be considered when the option of treatment was determined.

Key words: osteosarcoma; limb salvage; infection; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2014, 35(3):452-458]

骨肉瘤是青少年最常见的原发恶性骨肿瘤。近年来,随着经皮穿刺活检技术、影像学的进步、新辅助化疗的应用以及外科广泛切除技术的发展,骨肉瘤的保肢率达到 80%,十年生存率达 60%^[1],保肢成功率及整体预后有了明显的提高。然而,由于骨肉瘤广泛切除术后软组织缺损,假体植入以及术后的大剂量化疗等因素,骨肉瘤保肢患者术后易发生深部感染。假体周围感染是最严重的假体相关并发症,严重影响假体保留。清除感染的方法包括保留假体清创手术、一期翻修、二期翻修、肌皮瓣移植和截肢等。感染的清除和假体的翻修是一个漫长过程,要反复多次手术,对患者的精神、身体和经济都是一种沉重的负担。同时,翻修手术可能推迟规范的化疗,从而影响整体治疗效果,然而 Jeys 等对 412 例骨肉瘤手术患者随访研究显示术后深部感染患者预后反而优于未感染者^[2]。为了研究深部感染对骨肉瘤总体预后的影响,探讨各种假体翻修方法的效果及时间选择,我们对中山大学附属第一医院的 2003-2008 年骨肉瘤假体周围感染患者的治疗和预后情况进行了总结和分析。

1 材料与方法

1.1 资料来源

回顾分析 2003-01-01 至 2008-12-30 在我院接受治疗的骨肉瘤患者,查阅病历,记录患者个人的基本信息、肿瘤相关以及治疗相关信息,随访病人,建立临床资料数据库。调取手术后发生感染的患者的信息,纳入本次研究。本次试验的纳入标准为:①Enneking 分期为 II B 的我院首诊的骨肉瘤患者;②年龄在 5~60 岁之间;③在我院接受术

前化疗、骨肉瘤切除手术及术后化疗;④术中应用了关节假体或半骨盆假体等金属内植物;⑤术后发生假体周围感染;⑥在我院实施感染的清创或翻修手术。排除标准为:①Enneking 分期为 III 期的骨肉瘤患者;②年龄 <5 岁或大于 60 岁;③入院前接受不规范手术治疗的患者;④未接受化疗的患者;⑤浅表伤口感染未累及金属植入物者。

1.2 感染的诊断依据

①临床表现为局部红肿,皮温升高,脓肿或窦道形成,或有脓性分泌物,以及假体外露等;②血液检查表现为血沉或 C 反应蛋白升高;③伤口分泌物细菌培养结果;④手术切除标本病理检查见炎性细胞浸润。根据以上临床表现,做出感染诊断。

1.3 骨肉瘤的治疗

按照常规方案进行,采用新辅助化疗,化疗药物包括阿霉素、顺铂、氨甲蝶呤、异环磷酰胺。术前接受 1 个疗程的化疗,手术后继续 3~4 个疗程的化疗。

1.4 抗感染的药物治疗

根据临床表现考虑为感染的患者立即静脉应用三代头孢菌素,而后根据细菌培养结果选择敏感的抗生素。如果细菌培养结果阴性,常规应用万古霉素。在术后静脉应用抗生素 3 周。

1.5 手术治疗方法

①清创灌洗术:对于脓肿不明显的、假体无松动者,可选择保留假体清创术,大量的安多福、双氧水和注射用水冲洗,清除伤口深部的炎性肉芽和坏死组织,继续大量的安多福、双氧水和注射用水冲洗,放置 1 根进水管,1~2 根引流管,术后含庆大霉素的注射用水连续冲洗 3 周,2 周后将引流管和进水管均进行负压引流,观察 2 周无异常分

分泌物后,酌情拔出部分或全部引流管。②一期翻修手术:大量的安多福、双氧水和注射用水冲洗,彻底清除肉芽组织和坏死增生组织,取出假体和骨水泥,将原来假体灭菌后再次植入或更换新假体。③二期翻修手术:彻底清创、取出假体和髓腔内骨水泥,彻底清除肉芽组织和坏死组织,植入含万古霉素的骨水泥制成的临时假体。随访 6 个月后,监测血常规、血沉和 C 反应蛋白均正常,局部无炎症表现,打开伤口见局部无脓液和炎性肉芽组织,取出临时假体,植入新的假体。如果伤口内仍有炎性渗出物,更换含抗生素的骨水泥假体,继续观察半年,监测感染指标正常后再次手术。二期翻修由于伤口闭合困难和关节僵硬,需要进行假体和关节周围的疤痕松解手术,松解过程中要注意保护腓血管及胫后血管和神经。④假体外露或翻修后软组织覆盖困难的情况下需行腓肠肌内侧头转移术,视情况决定是否植皮。⑤截肢手术。

1.6 随访和功能评估

术后 2 年内,每 3 个月随访一次,术后 2 ~ 5 年,每半年随访一次,5 年以后每年随访一次。每次随访,均行肺部 CT 检查和局部的 X 线检查,怀疑局部复发患者行 CT 或 MR 检查。对于无法门诊

随访的病人实行电话随访。患肢临床功能评价采用 Enneking 评分系统进行。

1.7 统计学处理

统计分析使用 SPSS 统计软件 (Version 17.0)。生存的可能性采用 Kaplan-Meier 技术及 Log rank Mantel-Cox 的 P 值来确定。 $P < 0.05$ 认为是差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料

2003-2008 年共 183 例 Enneking II B 期骨肉瘤患者在我院接受治疗并获得随访。男性 126 (68.9%) 例,女性 57 (31.1%) 例。年龄 (19.15 ± 10.54) 岁 (范围 4 ~ 62 岁)。假体周围感染患者 17 例 (表 1),其中男性 11 例,女性 6 例,平均年龄 21.5 岁 (9 ~ 49 岁)。感染部位为股骨远端 7 例,胫骨近端 5 例,肱骨近端 2 例,骨盆 3 例。感染发生时间中位时间为术后 8.9 月 (2.3 ~ 31.5 月),其中 8 例患者发生于术后半年内,仍在进行术后化疗。2 例患者继发于肺炎或上呼吸道感染,1 例患者发生于假体延长术后 1 年,其余 6 例患者未见明显

表 1 患者的一般情况、治疗及预后

Table 1 General condition, treatment and prognosis of the patients

NO.	Age/year	Gender	Site	First treatment	Final treatment	Infection control	prognosis
1	14	F	Dis.femur	debridement	-	yes	AWOD
2	16	F	Pro.tibia	debridement	-	yes	AWOD
3	13	M	Pro.tibia	debridement	-	yes	AWOD
4	16	M	Dis.femur	two-stage revision	-	yes	AWOD
5	17	M	Dis.femur	amputation	-	yes	D
6	9	M	Pro.humerus	two-stage revision	-	yes	AWOD
7	49	F	pelvis	debridement	-	no	AWOD
8	32	M	pelvis	amputation	-	yes	D
9	19	M	Pro.tibia	debridement	-	no	D
10	11	M	Pro.tibia	two-stage revision	-	yes	AWOD
11	15	F	Dis.femur	One-stage revision	amputation	yes	D
12	36	M	pelvis	debridement	-	no	AWOD
13	17	M	Pro.tibia	One-stage revision	-	yes	AWOD
14	19	M	Dis.femur	debridement	two-stage revision	yes	AWOD
15	30	F	Pro.humerus	debridement	two-stage revision	yes	AWOD
16	33	F	Dis.femur	two-stage revision	-	yes	AWOD
17	20	M	Dis.femur	debridement	two-stage revision	yes	AWOD

F for female and M for male in gender; Pro.: proximal; Dis.: Distal; D: dead; AWOD: alive without disease

诱因。所有患者体温均正常,主要表现为局部疼痛、发热、皮温升高,活动受限,其中13例患者局部脓肿形成,破溃渗液,其中2例患者局部窦道形成;1例患者有假体外露伴伤口周围有脓性分泌物;3例骨盆肿瘤感染患者表现为已经愈合伤口破溃流脓,B超探查见深部脓肿形成。血液检查示:11.7%患者白细胞升高,17.6%患者中性粒细胞升高,然而52.9%患者淋巴细胞降低,82.6%患者C反应蛋白升高,76.5%患者血沉升高。细菌培养阳性为12例,阳性率为70.6%。四肢感染患者10例培养阳性,其中金黄色葡萄球菌5例,表皮葡萄球菌2例,凝固酶阴性葡萄球菌2例,革兰阳性杆菌1例;3例骨盆感染患者中2例细菌培养为阳性,1例为粪肠球菌,1例是大肠埃希菌。所有感染患者均获得临床随访。

2.2 感染治疗效果

17例患者经过25次手术,14例感染得到控制,3例感染未治愈,总体感染治愈率为82.4%。3例患者最终截肢,截肢率为17.6%。9例感染后首选清创灌洗术,3例感染治愈,3例经两次清创术后感染复发,改行二期翻修手术;另外3例至随访结束或死亡时感染迁延不愈,窦道形成,清创灌洗术的感染控制率为33.3%。2例患者行一期翻修手术,1例同时行腓肠肌内侧头转移术,术后感染控制,另一例术后感染复发,4年后行截肢手术,一期翻修的感染控制率为50%。7例患者最终采取二期翻修,包括4例首选二期翻修和3例清创灌洗失败患者,5例感染控制后更换了金属假体(图1),2例患者仍应用骨水泥假体,目前检查各项感染指标均正常。3例患者最终选择截肢,包括2例直接截肢和1例一期翻修失败患者,其中1例患者例髌关节离断,感染均得到控制。

2.3 肿瘤学结果

5例患者发生肺转移,4例患者死亡,平均生存期为32.7月(10.8~45.5月),1例患者术后6年发现孤立性的肺转移,行肺叶切除术后至今无瘤生存。其余12例患者仍生存,生存患者的平均随访时间为63.4月(16.9~108.8月)。感染和无感染患者的两年生存率分别为94%和85%,五年生存率分别为79%和55% ($P=0.04$)。感染患者的生存期明显高于未感染患者(图2)。

2.4 并发症

1例患者在随访期间发生假体松动,1例为股

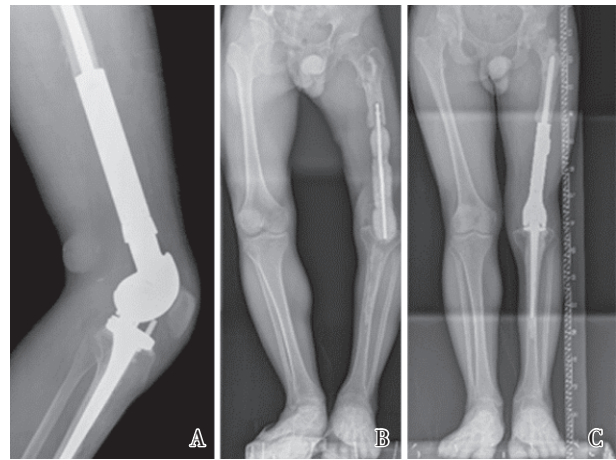


图1 骨肉瘤保肢患者术后假体周围感染二期翻修
Fig.1 Osteosarcoma patients with deep infection after limb salvage underwent two-stage revision

A 16 years old male suffering from deep infection after resection of osteosarcoma at the distal femur and limb salvage underwent two-stage revision. (A) abscess appeared in the popliteal fossa four month after the operation as shown in the X-ray picture. (B) The infected prosthesis was removed and bone cement spacer containing antibiotic was implanted. (C) The prosthesis was reimplanted two years after infection when the infection was cured.

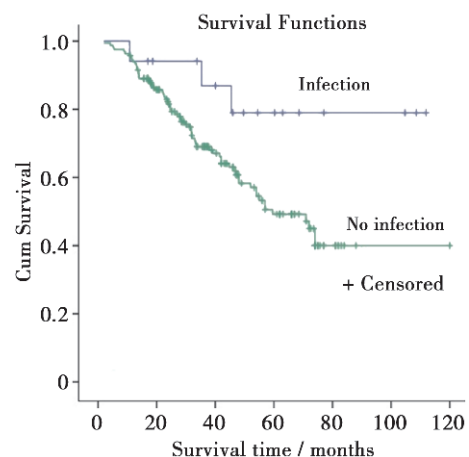


图2 骨肉瘤术后感染者与未感染者生存分析

Fig.2 Survival analysis of osteosarcoma patients with or without infection after limb salvage

Kaplan-Meier survival analysis suggest that clinical outcome of osteosarcoma patients with prosthetic infection after limb salvage was better than that without infection. The five year-survival rate of patients with or without infection were 79% and 55%, respectively, ($P=0.04$).

骨下段骨肉瘤患者,经过清创和灌洗后感染控制,4年后假体近端松动,磨穿骨皮质,等待翻修(图3)。1例肱骨上段骨肉瘤患者植入骨水泥假体后感染控制,但未及时进行金属假体翻修,骨水泥假

体植入两年后骨水泥和肱骨远端连接处发生断裂(图 4)。



图 3 并发症-假体柄穿破股骨近端骨皮质

Fig.3 Complication—the stem of the prosthesis protruded bone cortex of proximal femur

A 14-years old female had the prosthetic infection cured, but the stem of prosthesis protruded bone cortex of proximal femur four years after the one-stage revision. (A) X-ray showed the the stem of prosthesis protruded bone cortex of proximal femur. (B) Cross section of the CT scan suggested that the tip of the stem of prosthesis located outside of the medullary canal.

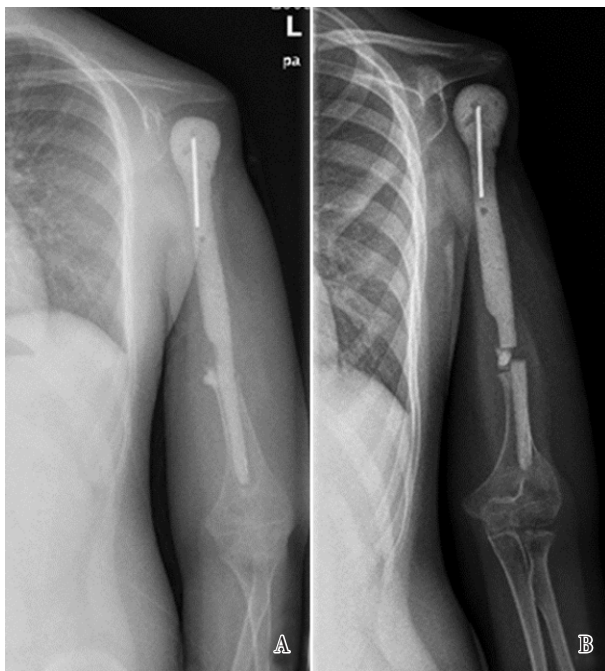


图 4 并发症-骨水泥假体断裂

Fig.4 Complication—breakage of the bone cement spacer

The bone cement spacer of a nine year old male with osteosarcoma of left proximal humerus broken after two year implantation. (A) The infected prosthesis was removed and bone cement spacer containing antibiotic was implanted. (B) The distal part of the bone cement spacer broken two years after implantation

3 讨 论

肿瘤型假体患者的深部感染发生率为 2.6% ~ 19.5%^[3-4], 远远高于常规的假体置换。本研究中假体深部感染的发生率为 9.88%, 与多数大宗案例报道的发生率相近^[4]。肿瘤型假体感染率之所以较常规假体升高, 主要原因是术前和术后化疗引起的免疫抑制、手术时间长、手术创面大、肿瘤切除术后形成死腔、积液以及软组织覆盖差等原因。Jeys 等^[4]分析了 136 例肿瘤型假体植入后感染, 发现胫骨和骨盆假体、放射治疗和儿童可延长假体等是术后感染的高危因素。本研究中, 胫骨和骨盆肿瘤保肢患者感染率分别达到了 13.9% 和 20%, 明显高于股骨肿瘤保肢患者 8.9%, 主要原因可能是胫骨切除术后软组织少, 假体覆盖差^[3], 以及骨盆肿瘤切除术后软组织缺损大, 术后容易形成死腔以及切口临近污染区所致。

假体周围感染后的治疗主要是两个方面, 截肢和保肢。截肢通过清除异物和大量的感染坏死组织, 达到良好的软组织覆盖, 是根治感染的良好办法, 具有费用低, 病程短, 可以迅速恢复化疗等优点, 对于感染严重、软组织条件差、有放疗病史以及经济较为困难的患者以及二期翻修失败的患者是一个良好的选择。本研究中 3 例截肢患者, 感染均得到了有效的控制。缺点是失去了保留肢体的机会。

保肢是一个相对漫长的过程, 不仅花费巨大, 而且可能要经历多次手术。无论是肿瘤型假体还是常规假体感染的病例, 移除感染假体并用含抗生素的骨水泥假体的二期翻修手术是目前控制感染最为有效的治疗方法^[5-6]。Myers 等^[3]报道的胫骨肿瘤假体感染, 二期翻修的成功率为 73%, Jeys 等^[4]报道了 58 例肿瘤型假体置换后感染的治疗经验, 二期翻修手术的控制率为 72%, Morii 等^[7-8]对 57 例假体深部感染的治疗结果也证实了二期翻修感染的控制效果明显优于其他治疗方案。金属假体的重新植入除了要在感染充分控制的基础上, 还要良好的软组织覆盖, 并且要避免在化疗期间进行。但二期翻修存在手术次数多, 住院时间长, 费用高, 术后关节僵硬等缺点。一期翻修感染控制率相对率低于 50%^[4,8-9], 但具有手术时间短, 费用低, 术后关节僵硬程度低等优点, 因而对于感染程

度较轻或患者心肺功能较差不能长时间手术或制动的情况下仍可以应用^[10-11]。清创术感染控制率为6%~40%，但可以应用于急性感染的控制^[6]，本研究中部分病例，清创灌洗术后长期保留引流管至窦道形成，虽然不能完全清除炎症，但能够有效缓解局部的炎症，减轻局部症状，患者能够保有一定的功能，并减少化疗的延误。

虽然术后深部感染对于假体的存在和保肢是一个极大的威胁，但术后感染患者的整体生存率反而优于未感染患者。Jeys等^[2]对412例骨肉瘤手术患者随访研究发现术后深部感染患者10年生存率比未感染者高出22.3%(84.5% Vs 62.2%, $P=0.017$)，其中，85%的患者为葡萄球菌感染，包括凝血酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌，并且葡萄球菌感染患者的预后明显优于混合菌种感染以及未感染者(10年生存率依次为92%、79%、62.2%， $P=0.04$)。患者预后的提高主要得益于葡萄球菌感染后肿瘤转移率的降低和转移后生存期的延长。Lascelle在患骨肉瘤犬的研究中也发现了相似的结果，未感染犬死亡的危险系数是感染者的两倍^[12]。早在1892 William Coley利用灭活的细菌疫苗(Coley毒素)治疗肉瘤，对广泛转移的病人，甚至取得了优于放化疗所获得的效果^[13]。葡萄球菌超抗原对免疫系统的强大激活作用很好的解释了这一临床现象。

由于本研究中涉及感染的患者的病例数量较少，因此很难对各种翻修方法的效果进行统计分析和比较，但从总体趋势看二期翻修对感染的控制明显优于其他方法。但结合假体周围感染对骨肉瘤患者预后的影响，术后感染患者预后较好的原因可能归因于感染对于免疫系统的激活作用^[14-15]。根据Coley的经验，急性感染和发热对于免疫系统的激活是必需的，至少6个月的维持用药预防疾病复发和转移^[13]。虽然这些结论仍有争议，但随着现代免疫学的进展，以激活免疫系统为目的的生物治疗逐渐得到认可，据此我们可能重新审视骨肉瘤假体感染术后手术治疗的方法和时机的选择。笔者认为部分假体没有松动的早期感染骨肉瘤病例，首选清创随后待病情稳定后行二期翻修方案具有一定的合理性。①清创无法彻底清除感染，可以维持一个持续感染的状态，通过引流减少感染的对周围软组织的广泛破坏。②对于假体无松动者，清创术后仍可维持肢体的功能。③清创手术恢

复快，有助于早期恢复化疗。④通过1~2次的清创手术，患者可以渡过术后转移的高危期，从而有更高的存活率，使二期假体翻修更有价值。从经济角度讲，对于多数经济相对困难病人讲也是成本效益好的选择。但首选清创后，持续的感染可能对周围软组织造成破坏，增加二期翻修的难度，降低保肢成功率。

基于假体周围感染对骨肉瘤预后的影响，如何合理清除感染，并最大程度保留其对免疫激活作用，仍有许多问题仍有待于解决，如细菌的种类，感染的程度和持续时间对免疫系统的影响等。由于骨肉瘤发病率相对较低，术后感染患者的病例更少，因此多中心联合的前瞻性研究结果将对骨肉瘤术后假体周围感染的手术方法和时机选择更有指导意义。

参考文献

- [1] Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 776-790.
- [2] Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, et al. Post operative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2887-2895.
- [3] Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, et al. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(12): 1632-1637.
- [4] Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, et al. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(4): 842-849.
- [5] McDonald DJ, Fitzgerald RH Jr, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1989, 71(6): 828-834.
- [6] Berend KR, Lombardi AV Jr, Morris MJ, et al. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(2): 510-518.
- [7] Morii T, Morioka H, Ueda T, et al. Deep infection in tumor endoprosthesis around the knee: a multi-

- institutional study by the Japanese musculoskeletal oncology group[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14(8): 51-58.
- [8] 王现海, 郭卫, 杨荣利, 等. 四肢肿瘤型关节假体置换术后深部感染的治疗对策[J]. *中国骨肿瘤骨病*, 2007, 6(4): 196-199.
- Wang XH, Guo W, Yang RL, et al. Treatment of infected tumor endoprostheses [J]. *Chin J Bone Tumor Bone Dis*, 2007, 6(4): 196-199.
- [9] Harges J, Gebert C, Schwappach A, et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2006, 126(5): 289-296.
- [10] Holzer G, Windhager R, Kotz R. One-stage revision surgery for infected megaprostheses [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1997, 79(1): 31-35.
- [11] Funovics PT, Hipfl C, Hofstaetter JG, et al. Management of septic complications following modular endoprosthetic reconstruction of the proximal femur [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(10): 1437-1444.
- [12] Lascelles BD, Dernell WS, Correa MT, et al. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(12): 1073-1083.
- [13] Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future[J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79(938): 672-680.
- [14] Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Acute infections as a means of cancer prevention: opposing effects to chronic infections? [J]. *Cancer Detect Prev*, 2006, 30(1): 83-93.
- [15] Jessy T. Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2011, 2(1): 43-49.

(编辑 刘清海)

(上接第 383 页 from page 383)

- [4] 尧青, 李正莉, 朱威, 等. 美满霉素对癫痫大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2010, 19(3): 257-262.
- Yao Q, Li ZL, Zhu W, et al. Effect of minocycline on apoptosis of hippocampal neurons in epileptic rats[J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2010, 19(3): 257-262.
- [5] Sun J, Xie C, Liu W, et al. The effects of simvastatin on hippocampal caspase -3 and Bcl -2 expression following kainate-induced seizures in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4): 739-746.
- [6] Golechha M, Chaudhry U, Bhatia J, et al. Naringin protects against kainic acid-induced status epilepticus in rats; evidence for an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective intervention[J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 360-365.
- [7] 李浩, 姚明江, 徐立, 等. 还脑益聪方对认知功能障碍大鼠认知功能及海马 Bcl-2, Bax 蛋白表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(20): 2622-2626.
- Li H, Yao MJ, Xu L, et al. Effects of Huannao Yicong decoction on cognitive function and expression of Bcl -2 and Bax protein of hippocampus in cognitive impairment rats [J]. *China J Chin Mater Med*, 2009, 34(20): 2622-2626.
- [8] Yang XR, Sun P, Qin HP, et al. Involvement of MAPK pathways in NMDA -induced apoptosis of rat cortical neurons [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2012, 64(6): 609-616.
- [9] 刘学文, 张海奇, 田步先, 等. SB202190 对 KA 诱导的难治性癫痫大鼠海马神经元的保护作用[J]. *山东大学学报*, 2011, 49(2): 44-48.
- Liu XW, Zhang HQ, Tian BX, et al. Protective effects of SB202190 on hippocampal nerve cells in rats with kainic acid - induced intractable epilepsy [J]. *J Shandong Univ*, 2011, 49(2): 44-48.
- [10] Jiang W, Van Cleemput J, Sheerin AH, et al. Involvement of extracellular regulated kinase and p38 kinase in hippocampal seizure tolerance [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 81(4): 581-588.
- [11] Lu TH, Hsieh SY, Yen CC, et al. Involvement of oxidative stress -mediated ERK1/2 and p38 activation regulated mitochondria -dependent apoptotic signals in methylmercury-induced neuronal cell injury [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 204(1): 71-80.
- [12] Dunleavy M, Provenzano G, Henshall DC, et al. Kainic acid -induced seizures modulate Akt (SER473) phosphorylation in the hippocampus of dopamine D2 receptor knockout mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 49(1): 202-210.

(编辑 刘清海)