

骨科局部应用抗生素对局部细胞的作用☆

曹 峥, 侯树勋

Effects of local delivery antibiotics on cells in site

Cao Zheng, Hou Shu-xun

Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Liberation Army General Hospital, Beijing 100037, China

Cao Zheng☆, Studying for doctorate, Physician, Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Liberation Army General Hospital, Beijing 100037, China
caozheng_81@163.com

Correspondence to: Hou Shu-xun, Master, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Liberation Army General Hospital, Beijing 100037, China
hsxortho@hotmail.com

Received: 2011-09-16
Accepted: 2011-10-26

解放军总医院第一附属医院骨科研究所, 北京市 100037

曹峥☆, 男, 1984年生, 江苏省徐州市人, 汉族, 解放军军医进修学院在读博士, 医师, 主要从事骨、软骨组织工程研究。
caozheng_81@163.com

通讯作者: 侯树勋, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 解放军总医院第一附属医院骨科研究所, 北京市 100037
hsxortho@hotmail.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2012)09-01696-05

收稿日期: 2011-09-16
修回日期: 2011-10-26
(20110916023/D·G)

Abstract

BACKGROUND: Local antibiotic delivery can achieve adequate local antibiotic levels and low serum concentrations for the treatment of bone and soft tissue infections. However, the toxic effects of high local antibiotic concentrations on local cells may affect the progress of healing.

OBJECTIVE: To understand the effects of antibiotics on local cells, and find a method to reduce the adverse effects of local antibiotics.

METHODS: PubMed database and Chinese Biomedical Literature Database (CBM) were searched for articles with the effects of antibiotics on orthopedics local cells published between 1990 and 2011. Totally 40 representative articles were selected to analyze the effects of antibiotics on local cells.

RESULTS AND CONCLUSION: At high antibiotic concentrations, most of antibiotics inhibited the survival, proliferation, metabolism and differentiation of cells. While in some conditions, few antibiotics enhance the proliferation, function and differentiation of some cells at special dosage. The effect depended on the kinds of antibiotics and cells. And the drug-induced cells alterations were reversible. The side effects of antibiotics could be overcome by bone morphogenetic protein and preventing the pH from decreasing in traumatized areas. The effects of local delivery antibiotics on cells in site can help to reduce side effect in the treatment of infection by the selection of appropriate kind and dosage of antibiotics. Further studies are needed to optimize local antibiotic delivery.

Cao Z, Hou SX. Effects of local delivery antibiotics on cells in site. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(9): 1696-1700. [http://www.crter.cn http://en.zgclckf.com]

摘要

背景: 治疗骨与软组织感染, 抗生素局部应用有低血药浓度、高局部药物浓度的优点, 但是局部高浓度抗生素可能通过对局部细胞不同程度的作用影响愈合过程。

目的: 了解抗生素对局部细胞的不同作用及作用原因和减轻不利影响的方法。

方法: 检索 Pubmed 和中国生物医学文献数据库(CBM)中 1990/2011 收录的抗生素对骨科局部细胞作用的相关文献, 选择针对性强、代表性好的 40 篇文献进行综述, 分析抗生素对局部细胞的作用。

结果与结论: 高浓度抗生素对细胞存活、增殖、代谢和分化主要表现为抑制作用, 少数抗生素在特定剂量下表现为促进作用。不同抗生素作用不一。不同来源的细胞敏感性也不同。在去除抗生素后一段时间, 细胞可表现出不同程度的恢复。调整局部 pH 值或者加入骨形态发生蛋白等方法可减轻细胞的抑制。对于骨科局部应用抗生素对局部细胞影响的研究使可以选择合适的抗生素及剂量治疗骨科局部感染, 减少对局部愈合的影响, 但仍需进一步深入研究。

关键词: 抗生素; 局部缓释; 细胞; 骨科; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.09.040

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. [http://www.crter.org http://cn.zgclckf.com]

0 引言

化脓性骨髓炎、骨炎、椎间盘炎、化脓性关节炎和假体感染是创伤和骨科手术的严重并发症之一, 并且处理非常棘手^[1]。经典的处理包括外科清创和抗生素治疗。有效的抗生素治疗需要在局部维持较高的生物利用度, 因此需要长期较大剂量给药。然而由于感染组织局部血供相对不足, 全身应用抗生素难以在局部达到有效浓度^[2]。而局部给药在达到局部高浓度抗生素的同时, 避免了高血药浓度带来的不良作用。但是在局部抗生素洗脱的初始阶段, 较高的抗生素浓度也可以造成系统毒性和局部毒

性^[3]。而局部高浓度抗生素对组织及其愈合过程的潜在毒性需要更充分的研究^[2]。本文就骨科局部应用抗生素对局部细胞的作用进行综述。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者在 2011-09 以检索词“抗生素或庆大霉素或妥布霉素或万古霉素或氨基糖甙类等”和“成骨细胞或骨髓基质干细胞或 MG63 或骨或软骨”等检索 Pubmed 和中国生物医学文献数据库(CBM)中 1990 年至今发表的文献(如研究原著、综述等), 同时对文章的参考文献进行检索。

1.2 入选标准

纳入标准: 骨科局部应用抗生素对局部细胞的作用。

排除标准: ① 抗生素的其他专业应用或全身应用。② 使用原文资料, 除外重复资料、资料不全者。

1.3 质量评估 共检索到 887 篇文献, 由第一作者及通讯作者按照入选标准筛选后, 共纳入 40 篇文献。基础研究和动物实验研究原著 35 篇, 综述 2 篇, 学位论文 2 篇, 临床研究 1 篇。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况 文献[2-3,7-29]研究了抗生素对局部细胞的作用特点, 文献[1, 30-34]研究了抗生素对

局部细胞影响的机制, 文献[29-35]研究了去除抗生素作用后细胞存活和功能的恢复, 文献[36-40]研究了降低抗生素对局部细胞不良作用的方法。

2.2 结果描述

2.2.1 骨科局部应用抗生素原则及常用药物 骨科局部应用抗生素一般遵循以下原则: ① 变态反应率低。② 良好的组织相容性。③ 广谱, 敏感, 耐药性低。④ 全身不良反应小。⑤ 不影响伤口愈合。⑥ 稳定性好。⑦ 水溶性高^[4]。目前采用的抗生素有: 庆大霉素、妥布霉素、万古霉素、二甲胺四环素、利福平、头孢菌素、氨苄青霉素等^[1, 5-6]。众多研究表明, 这些抗生素在较高浓度下对细胞的增殖、代谢等有明显影响, 而且这些影响一般表现为抑制作用, 并表现出浓度和时间依赖性, 见表 1。

表 1 抗生素对细胞的影响用

药物	细胞类型	浓度	时间	作用	作者	
妥布霉素	MG63	≥400 mg/L	24 h	抑制增殖(细胞计数)	Miclau ^[7]	
		≥800 mg/L	24 h	抑制DNA合成(³ H-胸苷掺入)		
		≥400 mg/L	72 h	抑制DNA合成		
	大鼠原代成骨细胞	≥400 mg/L	24 h	抑制增殖(细胞计数)		
		≥100 mg/L	72 h	抑制DNA合成(³ H-胸苷掺入)		
		≥400 mg/L	24 h	抑制DNA合成(³ H-胸苷掺入)		
MC3T3-E1	MC3T3-E1	≥125 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)	Antoci ^[3]	
		≥125 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)		
	N1511	≥2 000 mg/L	3 d	细胞毒性增加(LDH释放)		
		≥125 mg/L	1/2/3 d	细胞毒性降低(LDH释放)		
庆大霉素	人成骨细胞	≥100 mg/L	4 d	抑制增殖(³ H-胸苷掺入)和碱性磷酸酶活性	Isefuku ^[8]	
		≥700 mg/L	4 d	抑制生长(总 DNA 含量)		
	兔成骨细胞	≥800 mg/L	≥24 h	抑制增殖(MTT)	栗向东 ^[9]	
	人骨髓基质细胞	≤200 mg/L	7 d	对细胞存活无明显影响(台盼蓝拒染)	Chang ^[2]	
		≥100 mg/L	7 d	抑制增殖(DNA 含量)		
万古霉素	MG63	≤1000 mg/L	≤72 h	对增殖(细胞计数)和DNA合成(³ H-胸苷掺入)无明显影响	Edin ^[10]	
		10 000 mg/L	24 h	抑制DNA合成(³ H-胸苷掺入)		
	MC3T3-E1	10 000 mg/L	72 h	细胞死亡	Antoci ^[3]	
		≥250 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)		
	N1511	≥125 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)	王雨 ^[11]	
		≥250 mg/L	3 d	细胞毒性增加(LDH 释放)		
	MC3T3-E1	≥500 mg/L	3 d	细胞毒性增加(LDH 释放)	王雨 ^[11]	
		≤700 mg/L	≤8 d	对增殖(MTT)无明显影响		
	头胞唑啉	MG63	≤1 000 mg/L	2 d	抑制增殖(MTT)	Edin ^[10]
			≤1 000 mg/L	≤16 d	对碱性磷酸酶活性无明显影响	
≤100 mg/L		≤72 h	对增殖无明显影响(细胞计数)			
≥200 mg/L		72 h	抑制增殖(细胞计数)和DNA合成(³ H-胸苷掺入)			
环丙沙星	MG63	≥200 mg/L	72 h	抑制增殖(细胞计数)和DNA合成(³ H-胸苷掺入)	Miclau ^[12]	
		≥400 mg/L	24 h	抑制增殖(细胞计数)和DNA合成(³ H-胸苷掺入)		
	MC3T3-E1	≥20 mg/L	72 h	抑制增殖(细胞计数)和DNA合成(³ H-胸苷掺入)	Antoci ^[3]	
		≥25 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)		
		≥200 mg/L	48 h	抑制增殖(DNA 含量)		
利福平	MC3T3-E1	≥100 mg/L	3 d	细胞毒性增加(LDH释放)	Isefuku ^[13]	
		≥25 mg/L	1/2/3 d	细胞毒性降低(LDH释放)		
	N1511	≥3 mg/L	4 d	抑制增殖(³ H-胸苷掺入)		
≥7 mg/L		4 d	抑制碱性磷酸酶活性			

2.2.2 抗生素对局部细胞的影响 不同的抗生素对细胞表现出不同的影响。Edin 等^[10]比较了头孢唑啉和万古霉素对 MG63 增殖和 DNA 合成的影响, 发现万古霉素毒性更低。Antoci 等^[3]比较了环丙沙星、妥布霉素和万古霉素对小鼠成骨细胞系 MC3T3E1 和软骨样细胞系 N1511 的形态、增殖等的影响, 同样发现万古霉素毒性

更低, 而环丙沙星在最低剂量(25 mg/L)造成成骨细胞 DNA 含量下降。Rathbone 等^[14]研究了 21 种抗生素对成骨细胞的作用, 发现利福平、二甲胺四环素、强力霉素、茶夫西林、青霉素、环丙沙星、粘杆菌素甲基磺酸和庆大霉素在 200 mg/L 明显降低细胞 DNA 含量和碱性磷酸酶活性, 而阿卡米星、妥布霉素和万古霉素则表现

出较小的影响。Parker 等^[15]研究发现恩诺沙星对骨髓基质干细胞的存活和基因表达影响较大, 而青霉素则影响较小。Hoelscher 等^[16]研究了庆大霉素、万古霉素、头孢唑啉、头孢羟唑对髓核源椎间盘细胞的存活、增殖和代谢的影响。不同浓度的 4 种抗生素对椎间盘细胞的存活和增殖均表现为抑制作用, 但是对细胞代谢的影响表现比较复杂。每种抗生素至少在一个人来源的椎间盘细胞培养中表现为双向作用, 分析数据后发现庆大霉素和万古霉素抑制细胞代谢, 头孢唑啉无显著影响, 头孢羟唑促进代谢。李萍等^[17]在用兔软骨细胞评价喹诺酮类药物的毒性时发现其对细胞增殖和蛋白多糖含量的抑制作用排序依次为环丙沙星、左氧氟沙星、氟罗沙星、帕珠沙星; 环丙沙星的抑制作用呈时间和浓度依赖性且随兔年龄的增大而减少。左氧氟沙星对交叉韧带细胞也有细胞毒性, 表现为增加细胞凋亡, 减少细胞外基质^[18]。也有部分抗生素表现出对细胞分化的影响, 如盐酸二甲胺四环素、盐酸四环素、盐酸土霉素和强力霉素抑制骨髓细胞向破骨细胞分化, 盐酸二甲胺四环素抑制多种在分化中起作用的 mRNA 上调, 但是不影响骨髓细胞和破骨细胞的存活^[19]。在体内试验中, 四环素和氧四环素也减少了破骨细胞的数量^[20]。脂肪干细胞的增殖和软骨分化能力在高浓度庆大霉素(100 mg/L)作用下也受到了抑制^[21], 而万古霉素在 1 000 mg/L 时抑制其增殖, 但对其成骨能力影响较小^[22]。然而在抗生素体外缓释的研究中, 多种抗生素均未表现出明显的抑制作用^[23-25]。

部分抗生素对细胞的增殖和代谢并不单纯表现为抑制。低浓度的青霉素、链霉素(最佳浓度 100 U/mL)可增加人脐带组织源间充质干细胞的增殖, 降低凋亡比例, 但大剂量使用会降低其细胞外分泌物的基因表达^[26]。Gomes 等^[27]研究发现低剂量(1 mg/L)的强力霉素和二甲胺四环素可以刺激成骨诱导培养下人骨髓基质细胞的增殖, 维持碱性磷酸酶活性和增加钙磷沉积, 而高剂量的抗生素则延缓细胞增殖, 妨碍细胞功能。Almazin 等^[28]研究则发现 0.5 g/L 的强力霉素、二甲胺四环素和洗必泰均抑制人成骨细胞增殖, 但是强力霉素可以促进其成熟和分化。Salzmann 等^[29]研究发现低浓度的头孢呋辛对人成骨细胞增殖无显著影响, 而对碱性磷酸酶活性和钙沉积有促进作用, 而在较高浓度时, 对细胞增殖有显著的促进作用(250, 1 000 mg/L), 但是对碱性磷酸酶活性和钙沉积有明显的抑制作用(1 000 mg/L)。但是在 1 000 mg/L 的头孢呋辛作用 72 h 时, 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性显著升高, 表现出较强的细胞毒性作用, 而且观察作用 56 d 后的钙结节染色照片, 1 000 mg/L 组的细胞形态显著异常且稀少。因此, 高浓度的头孢呋辛对人成骨细胞的长期作用还需要进一步研究。

2.2.3 抗生素作用于局部细胞的机制 抗生素对细胞

增殖、代谢表现出复杂的影响, 原因是多种多样的。Sundin 等^[30]认为氨基糖甙类抗生素通过损伤细胞膜引起细胞死亡。它们阻碍了磷脂的降解从而影响了细胞膜(脂质双分子层)的完整性。Ehanire 等^[31]发现妥布霉素作用于 MG63 细胞后 48 h 出现膜损伤, 且与剂量相关。Wiland 等^[32]认为氨基糖甙类抗生素进入细胞后附着于溶酶体, 溶酶体的破裂引起降解酶的释放从而导致细胞死亡。而碱性磷酸酶活性下降也可以通过细胞膜损伤解释, 因为碱性磷酸酶是通过磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)附着于细胞膜上^[33]。Dewelhenke 等^[1]认为克林霉素、大环内酯类、氟喹诺酮类、利奈唑酮、氯霉素、利福平和四环素对人成骨细胞的毒性和抑制性是因为其对线粒体能量转换的抑制, 而抑制细菌细胞壁合成的抗生素(头孢唑啉除外)和氨基糖甙类抗生素因为缺乏特殊的作用靶点或者缺少受体而不能进入细胞, 从而不对人成骨细胞产生作用。具体来说, 克林霉素和大环内酯类抗生素可以在细胞内累积, 而且大环内酯类可以直接作用于磷脂质, 所以作者认为它们可以直接作用于线粒体膜从而影响线粒体能量转化。氟喹诺酮类可能是通过线粒体 DNA 旋转酶影响线粒体。四环素则可以抑制细菌蛋白合成、真核蛋白合成和游离线粒体蛋白合成。利福平抑制真核蛋白合成和线粒体 RNA 合成。氧化损伤也被认为是喹诺酮类药物氧氟沙星致软骨细胞损伤的机制之一^[34]。

2.2.4 不同类型细胞对抗生素的敏感性

不同类型的细胞对抗生素表现出不同的反应。Miclau 等^[7]比较了不同浓度妥布霉素对 MG63 和大鼠成骨细胞的作用, 发现两者没有明显差别。Dewelhenke 等^[1]比较了 20 种抗生素对人成骨细胞、骨肉瘤细胞系 MG63 和 HeLa 细胞的影响, 发现人成骨细胞更敏感。而且对人成骨细胞, 抑制代谢比抑制增殖需要浓度更高的抗生素, 而对 MG63 和 HeLa 细胞则相反。Antoci 等^[3]研究表明 N1511 比 MC3T3E1 更能耐受环丙沙星对细胞 DNA 含量的影响, MC3T3E1 受妥布霉素的抑制呈浓度依赖关系, 而 N1511 则没有表现出这种关系。而在检测抗生素的细胞毒性方面, MC3T3E1 表现出了更高的敏感性, 释放了更多的乳酸脱氢酶。相对于人的原代细胞, 细胞系细胞在体外倍增时间更短, 可能会使抗生素的毒性作用表现更低^[3]。而且细胞系细胞高度稳定, 并以增殖为主要目的, 即使能量短缺, 也会首先维持增殖, 而原代细胞则可能会首先减少能量消耗而减少增殖, 因此在研究各种抗生素对正常人体组织的影响时, 细胞系细胞的代表性可能会较差^[1]。

2.2.5 抗生素长期作用对细胞的影响

有效的抗生素治疗通常需要在较长时间内维持局部有效抗生素浓度, 既往的研究作用时间通常较短(两三天), 长时间作用细胞会如何反应呢。Gomes 等^[27]研究了强力霉素和二甲

胺四环素对成骨诱导培养下人骨髓基质细胞在 35 d 观察期内的影响。发现这两种抗生素在早期对细胞增殖有剂量依赖的抑制效应, 随后则表现为刺激细胞增殖, 甚至可使细胞达到 2 倍以上的增长, 在 21 d 后因矿化基质包被, 细胞增殖受阻, 抗生素剂量越大, 抑制期则越长。对碱性磷酸酶活性的影响也表现为早期的抑制和随后的逐渐恢复, 但是碱性磷酸酶最高水平低于对照组。在 21 d 后可以观察到钙磷沉积, 低浓度抗生素对其有刺激作用, 较高浓度在 35 d 也有低密度的钙磷沉积。

2.2.6 抗生素作用的逆转 抗生素局部应用时, 在早期的爆释过后通常会维持在一个相对较低的浓度。早期短时间高浓度的抗生素对细胞的影响在后期较低浓度下或者无抗生素作用下会不会逆转? Salzmann 等^[29]应用不同浓度的头孢呋辛作用于人成骨细胞 24 h 后, 在无头孢呋辛条件下继续培养 48 h, 发现头孢呋辛的作用均可以有不同程度的逆转。Murakami 等^[35]应用不同浓度的妥布霉素培养鸡胚的胫骨 3 d 后再用无妥布霉素的培养液培养 2 d, 发现糖酵解在 2 d 的恢复期内不仅没有增长, 反而表现出了更大的抑制作用, 但是蛋白合成和胶原合成在 2 d 表现出了部分恢复, 但是仍表现出较大抑制作用。

2.2.7 降低抗生素不良作用的方法 局部持久的高浓度抗生素释放在治疗严重的骨、关节和软组织感染中至关重要。在维持局部高抗生素浓度的同时如何降低其对局部细胞的不良影响呢? Murakami 等^[35]研究发现应用妥布霉素珠链时较低的 pH 值会显著抑制骨代谢, 而阻止局部 pH 值降低则会减轻抑制。并进一步研究发现在妥布霉素珠链中加入 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 能够调节局部 pH 值, 促进骨代谢和妥布霉素的释放^[36]。Glatt 等^[37]发现成骨条件下的人骨髓基质干细胞的碱性磷酸酶活性和钙沉积被妥布霉素抑制, 而这种抑制可以被 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的重组骨形态发生蛋白 2(recombinant human bone morphogenetic protein 2, rhBMP-2)逆转, 并且发现妥布霉素并不抑制 rhBMP-2 的促骨愈合作用, 反而增加缺损修复的骨面积。Kawaguchi 等^[38]同样证实了妥布霉素并不抑制 rhBMP-7 的促骨愈合作用。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)对低浓度庆大霉素所致细胞损伤也有保护作用^[39]。甘草黄酮则可以通过降低抗生素引起的线粒体紊乱而减少细胞死亡^[40]。

3 讨论

总之, 局部高浓度的抗生素抑制细胞存活、增殖、代谢和分化, 而少数抗生素在特定剂量下表现为促进作用。不同抗生素表现毒性不一, 作用机制也不尽相同。不同来源的细胞敏感性和代表性也不同。在去除抗生素

后一段时间, 细胞可表现出不同程度的恢复。采用调整局部 pH 值或加入骨形成蛋白等也可减轻抗生素对细胞的抑制作用。对于骨科局部应用抗生素对局部细胞影响的研究使我们可以更好的选择合适的抗生素及剂量, 更好的治疗骨科局部感染, 减少对局部愈合的影响。但是既往的研究多集中于对细胞系的研究, 对原代人来源细胞研究较少; 对抗生素对细胞作用研究较多, 而对随后细胞的恢复研究较少。并且既往的研究多是在设定浓度下的研究, 并不能很好模拟正常人体内局部抗生素的动态变化。而且在体外实验条件下, 细胞代谢方式以及与周围环境的作用的不同使其并不能很好代表其在体内环境下的表现。因此, 抗生素对局部细胞的影响还需进一步研究。

4 参考文献

- [1] Duetzelhenke N, Krut O, Eysel P. Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):54-63.
- [2] Chang Y, Goldberg VM, Caplan AI. Toxic effects of gentamicin on marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;452:242-249.
- [3] Antoci VJ, Adams CS, Hickok NJ, et al. Antibiotics for local delivery systems cause skeletal cell toxicity in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;462: 200-206.
- [4] 张超, 胡蕴玉. 局部应用抗生素在骨科感染性疾病的治疗作用[J]. 骨与关节损伤杂志, 1999, 14(3):212-214.
- [5] Hupcey MA, Ekins S. Improving the drug selection and development process for combination devices. *Drug Discov Today.* 2007;12(19-20):844-852.
- [6] Stigter M, Bezemer J, de Groot K, et al. Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy. *J Control Release.* 2004; 99(1):127-137.
- [7] Miclau T, Edin ML, Lester GE, et al. Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. *J Orthop Trauma.* 1995;9(5):401-406.
- [8] Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma.* 2003;17(3): 212-216.
- [9] 栗向东, 胡蕴玉. 庆大霉素对兔成骨细胞增殖及超微结构的影响[J]. 中华骨科杂志, 1999;19(3):177-179.
- [10] Edin ML, Miclau T, Lester GE, et al. Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 1996, 333:245-251.
- [11] 王雨, 杜全印, 王爱民. 不同浓度万古霉素对兔骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响[J]. 四川医学, 2008, 29(3):267-269.
- [12] Miclau T, Edin ML, Lester GE, et al. Effect of ciprofloxacin on the proliferation of osteoblast-like MG-63 human osteosarcoma cells in vitro. *J Orthop Res.* 1998;16(4):509-512.
- [13] Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Toxic effect of rifampicin on human osteoblast-like cells. *J Orthop Res.* 2001;19(5):950-954.
- [14] Rathbone CR, Cross JD, Brown KV, et al. Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. *J Orthop Res.* 2011;29(7):1070-1074.
- [15] Parker RA, Clegg PD, Taylor SE. The in vitro effects of antibiotics on cell viability and gene expression of equine bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Equine Vet J.* 2011.
- [16] Hoelscher GL, Gruber HE, Coldham G, et al. Effects of very high antibiotic concentrations on human intervertebral disc cell proliferation, viability, and metabolism in vitro. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(15):1871-1877.
- [17] 李萍, 王永铭, 程能能, 等. 喹诺酮类药物对离体兔软骨细胞的毒性[J]. 中国新药与临床杂志, 2004, 23(6):331-335.
- [18] Deng Y, Chen B, Qi Y, et al. The effects of levofloxacin on rabbit anterior cruciate ligament cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011.
- [19] Nagasawa T, Arai M, Togari A. Inhibitory effect of minocycline on osteoclastogenesis in mouse bone marrow cells. *Arch Oral Biol.* 2011;56(9): 924-931.
- [20] Zhou X, Zhang P, Zhang C, et al. Tetracyclines inhibit rat osteoclast formation and activity in vitro and affect bone turnover in young rats in vivo. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(2):163-171.
- [21] 陈晓辉. 不同浓度庆大霉素对大鼠脂肪干细胞体外软骨形成能力影响的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.

- [22] 黄俊.不同浓度万古霉素对大鼠脂肪干细胞体外定向诱导分化为成骨细胞的影响[D].长沙:中南大学,2009.
- [23] 侯天勇,吴雪晖,谢肇,等.万古霉素藻酸盐微球对共培养的间充质干细胞成骨分化的影响[J].重庆医学,2007,36(9):785-789.
- [24] 王雨,杜全印,王爱民.缓释万古霉素对兔骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响[J].医学临床研究,2007,24(11):1869-1871.
- [25] 张珏,陈晓禾,李莉,等.盐酸四环素缓释微球对大鼠成骨细胞活性的影响[J].华西药理学杂志,2010,25(1):1-3.
- [26] 李艳萍,时庆,邢晓,等.青霉素、链霉素体外对大鼠脐带组织源间充质干细胞胞外分泌物基因表达的影响[J].中国实验血液学杂志,2011,19(1):163-168.
- [27] Gomes PS, Fernandes MH. Effect of therapeutic levels of doxycycline and minocycline in the proliferation and differentiation of human bone marrow osteoblastic cells. Arch Oral Biol. 2007; 52(3):251-259.
- [28] Almazin SM, Dziak R, Andreana S, et al. The effect of doxycycline hyclate, chlorhexidine gluconate, and minocycline hydrochloride on osteoblastic proliferation and differentiation in vitro. J Periodontol. 2009;80(6):999-1005.
- [29] Salzmann GM, Naal FD, von Knoch F, et al. Effects of cefuroxime on human osteoblasts in vitro. J Biomed Mater Res A. 2007;82(2): 462-468.
- [30] Sundin DP, Sandoval R, Molitoris BA. Gentamicin inhibits renal protein and phospholipid metabolism in rats: implications involving intracellular trafficking. J Am Soc Nephrol. 2001;12(1): 114-123.
- [31] Ehanire I, Tucci M, Franklin L, et al. The effects of tobramycin on MG63 cell viability and function. Biomed Sci Instrum. 2007;43: 182-187.
- [32] Wiland P, Szechcinski J. Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin. Pol J Pharmacol. 2003; 55(4):631-637.
- [33] Nakamura Y, Noda K, Shimpo S, et al. Phosphatidylinositol-dependent bond between alkaline phosphatase and collagen fibers in the periodontal ligament of rat molars. Histochem Cell Biol. 2004;121(1):39-45.
- [34] 李芊芊,彭双清.喹诺酮类药物氧氟沙星对软骨细胞的氧化损伤效应[J].毒理学杂志,2007,21(4):334-335.
- [35] Murakami T, Murakami H, Ramp WK, et al. Interaction of tobramycin and pH in cultured chick tibiae. J Orthop Res. 1996; 14(5):742-748.
- [36] Murakami T, Murakami H, Ramp WK, et al. Calcium hydroxide ameliorates tobramycin toxicity in cultured chick tibiae. Bone. 1997;21(5):411-418.
- [37] Glatt V, Kwong FN, Park K, et al. Ability of recombinant human bone morphogenetic protein 2 to enhance bone healing in the presence of tobramycin: evaluation in a rat segmental defect model. J Orthop Trauma. 2009;23(10):693-701.
- [38] Kawaguchi AT, Reddi AH, Olson SA, et al. Are recombinant human bone morphogenetic protein-7 and tobramycin compatible? An experiment in rats. J Orthop Trauma. 2004;18(4): 225-232.
- [39] 黄荣师,黄巨恩,岑妍慧,等.碱性成纤维细胞生长因子对庆大霉素致肾小管上皮损伤的拮抗效应[J].中国组织工程研究与临床康复, 2010,14(2):240-244.
- [40] Choi EM. Glabridin protects osteoblastic MC3T3-E1 cells against antimycin A induced cytotoxicity. Chem Biol Interact. 2011;193(1): 71-78.

关于作者: 本文由第一作者收集资料,撰写成文,第二作者负责审核。

利益冲突: 本课题不涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

此问题的已知信息: 既往综述多集中于骨科局部应用抗生素方式、载体的选择和临床应用。

本综述增加的新信息: 骨科局部应用抗生素对局部细胞的作用及原因和改善方法。

临床应用的意义: 抗生素对局部细胞的作用可指导临床更好选择抗生素及合适剂量,并应用合适方法减少其对局部细胞增殖、代谢等的不良影响。



展示中国组织工程研究最优秀的成果 ③

(上接1687页)

探讨以组织工程学方法修复组织和器官损伤的临床应用研究:

骨和软骨损伤组织工程修复的临床应用:对种子细胞的要求和种类,支架材料的种类和选择,组织工程骨和软骨,硬组织植入物及人工假体,数字化技术在骨损伤中的临床应用,这些都是骨和软骨组织工程发展的关键因素?

皮肤损伤组织工程修复的临床应用:如组织工程化皮肤的分类,人工皮肤的应用?

周围神经损伤组织工程修复的临床应用:如种子细胞的种类和获取,支架材料的种类和选择,诱导和促进神经生长的因子,细胞外基质的使用,组织工程化神经及其材料有效性的评价方法,组织工程化神经相关产品研发等。

心肌组织工程修复的临床应用:如心肌祖细胞的概念,心肌细胞成形术,心肌组织工程修复,心脏瓣膜组织工程修复与临床应用,突

房结组织工程修复等。

血管损伤组织工程修复的临床应用:如血管修复的策略,组织工程血管替代物。

肌腱损伤组织工程修复的临床应用:如正常肌腱的组织学和生物力学,种子细胞的种类和特点,组织工程肌腱构建支架材料的研究,生长因子对肌腱愈合的促进作用。

口腔组织工程修复的临床应用:如颌面部骨组织工程化的应用,牙体组织工程化的应用,牙周组织工程化的应用,口腔黏膜组织工程化的应用等.....

探讨基因治疗在组织工程中的应用与作用:基因强化组织工程的概念和基本原理?基因强化组织工程的临床应用?基因强化组织工程的优缺点及其展望。

探讨组织工程医疗产品的评价与监督及立法及管理:组织工程医疗产品研究及相关申报要求,组织工程医疗产品的评估,组织工程医

疗产品形成的技术路线,组织工程医疗产品的安全性研究,组织工程医疗产品研究中亟待解决的关键性技术,组织工程医疗产品立法及管理现状,各国对组织工程医疗产品的管理,组织工程研发与产业化,组织工程学研究与经济发展的关系.....

在组织工程学研究兴起这20多年的时间里,经多学科专家与临床工作者的艰苦努力,已取得了十分可喜的成绩。然而人体具有极为复杂的大体及微观结构,十分完善的功能体系,非常精密的调节系统,永不停息的新陈代谢活动,这些使组织工程学研究还面临着很多未知的和隐藏着的奥秘。要完全模拟人体的组织或器官,需要生物学、工程学、材料学、化学、基础医学、临床医学和生物医学工程学等多个交叉学科的有机结合,大家共同攻关,才能逐一解决其中的诸多科学问题。

所以,《中国组织工程研究》杂志愿建设成为一座百花园,希望组织工程研究领域竞相绽放的百花都愿意在这里聚集!

(王莉莎)