

抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎疗效和安全性的 Meta 分析

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2968>

化昊天¹, 赵文宇¹, 张磊², 白文博³, 王新卫²

2095-4344.2968

投稿日期: 2020-04-03

送审日期: 2020-04-14

采用日期: 2020-05-13

在线日期: 2020-09-10

中图分类号:

R459.9; R605; R363

文章编号:

2095-4344(2021)06-00970-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△目前治疗慢性骨髓炎的方法众多,但何种方法更具优势尚无定论;

△文章从循证医学的角度证明使用抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎可以提高治疗有效率、缩短治疗时间、减少并发症的发生率和复发率。

Meta 分析的目的:

系统评价抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的临床疗效和安全性。

方法:

使用关键词在中英文数据库中搜索相关文献并按照纳入与排除标准进行筛选,然后进行质量评价并提取有效信息。

结论:

使用抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎可以提高治疗有效率、缩短治疗时间、更好的控制感染,降低并发症和复发率,获得更好的治疗效果。

结局指标:

感染清除率、骨折愈合率、骨折愈合时间、切口愈合时间、治疗有效率、住院时间、再次手术率、并发症发生率及复发率。

文题释义:

慢性骨髓炎:是由于病原微生物侵入骨骼而引起的骨感染性炎症,可以对周围骨组织和软组织进行破坏,常见于开放性骨折、内固定术后、糖尿病足以及血源性骨髓炎的并发症;该病病程长,治疗过程复杂,复发和致残风险高,是骨科临床中的疑难病症之一。

抗生素人工骨:是将具有良好组织相容性、骨传导性和可塑性的材料与抗生素相混合后植入患者体内,不仅可以填补骨缺损还可以缓慢释放抗生素起到控制感染的目的。

摘要

目的:慢性骨髓炎作为骨科疑难病,治疗过程复杂漫长且极易复发,目前已有研究证实抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎效果显著,但仍缺乏循证依据。为此,文章对抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的临床疗效和安全性进行系统评价。

方法:检索CNKI、万方、维普、CBM、PubMed和Cochrane Library数据库,检索时间为建库至2020年4月,根据纳入和排除标准,收集有关使用抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的临床对照试验,然后由2名研究人员分别独立对检索到的文献进行筛选、评价和数据提取,质量评价按照Cochrane评价手册和NOS量表进行,最后使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。

结果:①共纳入13篇临床对照试验,2篇随机临床对照试验质量评价为中等偏倚,11篇回顾性研究评价为高质量文献,共744例患者,治疗组387例,对照组357例;②Meta分析的结果显示:在感染清除率、骨折愈合率、骨折愈合时间、切口愈合时间、治疗有效率、住院时间、再次手术率、并发症发生率、复发率方面,治疗组与对照组相比有显著性差异,治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

结论:抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎可以提高治疗有效率、缩短治疗时间、更好的控制感染,降低并发症和复发率,该结论还需要未来大样本、更高质量的随机对照试验加以验证。

关键词:骨; 抗生素; 人工骨; 万古霉素; 素硫酸钙; 骨髓炎; 感染; 骨缺损; Meta分析

Meta-analysis of clinical efficacy and safety of antibiotic artificial bone in the treatment of chronic osteomyelitis

Hua Haotian¹, Zhao Wenyu¹, Zhang Lei², Bai Wenbo³, Wang Xinwei²

¹Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China; ²Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang 471002, Henan Province, China; ³Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

Hua Haotian, Master candidate, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Corresponding author: Wang Xinwei, Master's supervisor, Chief physician, Henan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang 471002, Henan Province, China

¹河南中医药大学, 河南省郑州市 450046; ²河南省骨科医院, 河南省洛阳市 471002; ³陕西中医药大学, 陕西省咸阳市 712046

第一作者: 化昊天, 男, 1994年生, 河南省洛阳市人, 汉族, 河南中医药大学在读硕士。

通讯作者: 王新卫, 硕士生导师, 主任医师, 河南省骨科医院, 河南省洛阳市 471002

<https://orcid.org/0000-0003-1952-8385>(化昊天)

基金资助: 河南省科技攻关项目(182102310487), 项目负责人: 张磊

引用本文: 化昊天, 赵文宇, 张磊, 白文博, 王新卫. 抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(6):970-976.



Abstract

OBJECTIVE: Chronic osteomyelitis is a difficult orthopedic disease. The treatment process is complicated and prolonged. It is easy to relapse. At present, studies have confirmed that antibiotic artificial bone is effective in treating chronic osteomyelitis, but there is still no evidence-based basis. This study systematically evaluated the clinical efficacy and safety of antibiotic artificial bone in the treatment of chronic osteomyelitis.

METHODS: The authors searched relevant literature in CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, and Cochrane Library databases. The limit of searching time was from inception to April 2020. Randomized controlled trials on the use of antibiotic artificial bones for chronic osteomyelitis were collected according to the criteria for inclusion and exclusion. Two researchers independently screened, evaluated, and extracted the retrieved documents. The quality evaluation was carried out according to the Cochrane evaluation manual and the NOS scale. The literature data were analyzed using RevMan 5.3 software through a meta-analysis.

RESULTS: (1) Two randomized controlled clinical trials evaluated moderately biased quality, and 11 retrospective studies evaluated high-quality literature. A total of 744 patients were included in 13 clinical control trials, including 387 patients in the treatment group and 357 patients in the control group. (2) The results of meta-analysis showed that the treatment group had significant differences from the control group in terms of infection clearance rate, fracture healing rate, fracture healing time, incision healing time, treatment efficiency, length of stay, reoperation rate, complication rate and recurrence rate, and the treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Antibiotic artificial bone treatment of chronic osteomyelitis can improve the treatment efficiency, shorten the treatment time, better control infection, and reduce complications and recurrence rate. This conclusion also needs a larger sample and higher quality randomized controlled trials to verify.

Key words: bone; antibiotic; artificial bone; vancomycin; calcium sulfate; osteomyelitis; infection; bone defect; meta-analysis

Funding: the Science and Technology Project of Henan Province, No. 182102310487 (to ZL)

How to cite this article: HUA HT, ZHAO WY, ZHANG L, BAI WB, WANG XW. Meta-analysis of clinical efficacy and safety of antibiotic artificial bone in the treatment of chronic osteomyelitis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(6):970-976.

0 引言 Introduction

慢性骨髓炎是骨科疑难病症之一，是由于病原微生物侵袭骨骼而引起的骨感染性炎症，常可蔓延到整个骨组织和周围软组织引起骨坏死和窦道，该病病程较长且极易反复，治疗过程复杂且效果不一，具有很高的致残风险，给患者带来极大痛苦的同时也给临床大夫带来很大的挑战^[1-2]。慢性骨髓炎的治疗原则是病灶清除、消灭死腔、及时足量应用敏感抗生素、良好的软组织覆盖。及时足量的使用抗生素是治疗的基础，但是由于患者病灶周围软组织瘢痕的形成和骨的坏死硬化造成其局部血液循环不佳，即便全身抗生素浓度很高，仍难以在病灶达到有效抗菌浓度^[3-4]。传统的治疗手段包括：骨搬移技术、诱导膜技术、植骨和骨水泥等，这些方法各有优势却也存在不少的缺陷，如：手术难度大、恢复时间长、二次创伤及感染的控制等，所以难以满足临床治疗的需要，因此临床中迫切需要新的治疗方法来达到治疗目的，抗生素人工骨技术应运而生。据报道，该方式在临床治疗中取得了不错的效果，在控制感染感染的同时还填补了死腔^[5]。

万古霉素硫酸钙作为一种可降解材料具有良好的生物相容性，其负载的抗生素可在较长的时间内持续释放，在局部形成有效杀菌浓度，在杀灭细菌的同时也为骨缺损的修复创造了契机，因此在临床中得到广泛使用，但目前尚未

发现关于使用抗生素人工骨(万古霉素硫酸钙)治疗慢性骨髓炎临床疗效的系统评价，因此特引入循证的方法对目前已发表的使用抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的文献进行全面检索和分析，以系统评价其治疗效果和安全性，为临床治疗方法的选择提供循证依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索策略

1.1.1 检索者 第一、二作者。

1.1.2 资料库 PubMed、The Cochrane Library、CBM、维普、万方和CNKI数据库。

1.1.3 中英文检索词 中文检索词：“慢性骨髓炎、骨缺损、骨感染、骨不连、抗生素人工骨、万古霉素硫酸钙”，英文检索词：“chronic osteomyelitis, Bone infection, bone defect, bone ununion, Antibiotic artificial bone, Vancomycin calcium sulfate”。

1.1.4 检索时间范围(包括最后检索日期) 2020-04-01。

1.1.5 文献检索策略 现以PubMed数据库检索为例，检索策略如下：

```
#1: chronic osteomyelitis [Title/Abstract]
#2: Bone infection [Title/Abstract]
#3: bone defect[Title/Abstract]
#4: bone ununion [Title/Abstract]
#5: #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6: Antibiotic artificial bone [Title/Abstract]
#7: Vancomycin calcium sulfate [Title/Abstract]
#8: #6 OR #7
#9: #5 AND #8
```

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象：根据患

者病史、临床症状、实验室指标及影像学检查确诊为慢性骨髓炎；②研究类型：抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的临床对照试验，包括随机临床对照试验和回顾性研究；③干预措施：治疗组使用抗生素人工骨治疗(万古霉素硫酸钙)或在此基础上联合骨水泥，对照组使用敏感抗生素、灌注冲洗和骨水泥等一种方法进行治理；④结局指标：感染清除率、骨折愈合率、骨折愈合时间、住院时间、切口愈合时间、治疗有效率、再次手术率、并发症发生率和复发率。

排除标准: ①基础研究、病例报道、护理方向、综述类、会议论文、专家经验和动物实验类文献；②干预措施不符合纳入标准的文献；③通过各种手段都无法获取全文的文献。

1.3 数据提取 通过文献管理软件查重后，由2名研究人员依据纳排标准对剩余文献进行阅读、筛选及质量评价并交叉核对，按照已制作好的数据提取表提取文献有效信息。若出现意见不统一，则与第3位评价者讨论决定。

1.4 文献质量评价 纳入的随机临床对照试验质量评价按照Cochrane评价手册进行。Cochrane评价手册包括：随机序列的产生、是否进行了分配隐藏、试验人员和受试人员是否应用了盲法、测量结果是否应用了盲法、数据的报告是否完整、是否出现选择性报告、是否出现其他偏倚共7个方面，每一个方面的评价都包括：“低风险”“不清楚”和“高风险”3个层面。纳入的回顾性研究质

表 1 | 纳入文献的基本信息

Table 1 | Basic information included in the literature

作者及发表时间	研究类型	样本量 (治疗组/对照组, n)	干预措施 (治疗组/对照组)	结局指标
严伟等 ^[6] , 2019	随机对照试验	37/37	抗生素人工骨/病灶清理	④
石异辉等 ^[7] , 2018	随机对照试验	35/34	抗生素人工骨/敏感抗生素	①②③④
贾存岭等 ^[8] , 2017	回顾性研究	24/24	抗生素人工骨/灌注冲洗	⑤⑥⑦⑧
阎晓霞等 ^[9] , 2016	回顾性研究	35/32	抗生素人工骨/敏感抗生素	①②③④
时珂等 ^[10] , 2017	回顾性研究	10/8	抗生素人工骨/灌注冲洗	①⑥⑧
闵智蓉等 ^[11] , 2019	回顾性研究	42/42	抗生素人工骨/病灶清理	④⑤⑥
邢伟鹏等 ^[12] , 2017	回顾性研究	55/25	抗生素人工骨/病灶清理	④⑤⑥⑦
李沛等 ^[13] , 2019	回顾性研究	28/28	抗生素人工骨/骨水泥	③④⑦
QIN 等 ^[14] , 2019	回顾性研究	20/28	抗生素人工骨/病灶清理	①⑥⑦⑨
LUO 等 ^[15] , 2016	回顾性研究	26/25	抗生素人工骨+骨水泥/骨水泥	①⑦
罗善超等 ^[16] , 2017	回顾性研究	39/38	抗生素人工骨+骨水泥/骨水泥	①③⑦⑨
李洋等 ^[17] , 2015	回顾性研究	16/16	抗生素人工骨/灌注冲洗	⑤⑥⑦⑧
张伟杰等 ^[18] , 2015	回顾性研究	20/20	抗生素人工骨/骨水泥	⑤⑦

表注: ①感染清除率; ②骨折愈合率; ③再次手术率; ④骨折愈合时间; ⑤有效率; ⑥住院时间; ⑦复发率; ⑧切口愈合时间; ⑨并发症

量评价按照 NOS 量表进行, 该评价包括 3 个方面 (研究人群选择、组间可比性、结果测量), 7-9 分视为高质量研究。

1.5 结局指标 包括感染清除率、骨折愈合率、骨折愈合时间、住院时间、切口愈合时间、治疗有效率、再次手术率、并发症发生率和复发率。

1.6 统计学分析 使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析。骨折愈合时间、切口愈合时间及住院时间属于连续性变量, 使用均数差 (MD) 或标准均数差 (SMD) 表示, 并计算其 95% 置信区间; 感染清除率、骨折愈合率、治疗有效率、再次手术率、并发症发生率及复发率属于二分类资料, 使用相对危险度 (RR) 表示, 并计算其 95% 置信区间。计算 I^2 值判断不同研究之间的异质性, 当 $I^2 < 50%$, 说明各研究之间异质性较低, 应采用固定效应模型分析, 当 $I^2 > 50%$, 说明各研究之间异质性较高, 使用敏感性分析来寻找异质性的来源, 然后再进行数据分析, $P < 0.05$ 说明差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 文献筛选流程及结果 依据上述检索策略共检索到相关文献 511 篇, 查重后获得 329 篇, 阅读题目和摘要, 排除动物实验类、护理方向、会议论文、综述、专家经验和病例报道类文献, 共获得 28 篇文献, 根据纳入、排除标准最终纳入文献 13 篇^[6-18], 其中中文文献

11 篇, 英文文献 2 篇, 文献筛选流程图见图 1。

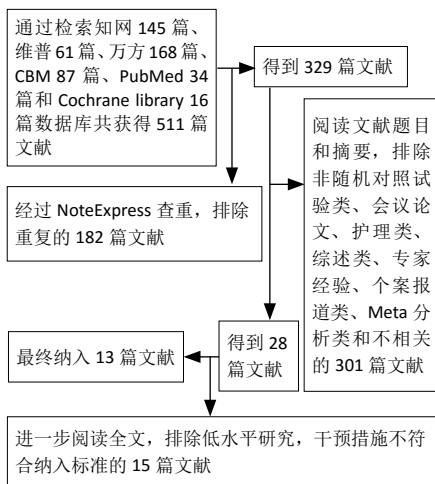


图 1 | 文献筛选流程图

Figure 1 | Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本情况 纳入研究的 13 篇文献中包含 2 篇随机临床对照试验和 11 篇回顾性研究, 共有 744 例患者, 治疗组 387 例, 对照组 357 例, 治疗组使用抗生素人工骨 (万古霉素硫酸钙) 治疗或在此基础上联合骨水泥, 对照组使用敏感抗生素、灌注冲洗及骨水泥等一种方法进行治疗, 纳入文献的基本信息见表 1。在纳入的 13 篇文献中, 有 6 篇文献报道了感染清除率^[7, 9-10, 14-16], 有 2 篇报道了骨折愈合率^[7, 9], 有 4 篇文献报道了再次手术率^[7, 9, 13, 16], 有 6 篇文献报道了骨折愈合时间^[6-7, 9, 11-13], 有 5 篇文献报道了治疗有效率^[8, 11-12, 17-18], 有 6 篇文献报道了住院时间^[8, 10-12, 14, 17],

有 8 篇文献报道了复发率^[8, 12-18], 有 3 篇文献报道了切口愈合时间^[8, 10, 17], 有 2 篇文献报道了并发症发生率^[15-16]。

2.3 纳入研究的质量评价 该研究纳入的 13 篇文献中包括 2 篇随机临床对照试验, 有 11 篇回顾性研究。2 篇随机临床对照试验的质量评价按照 Cochrane 评价手册进行, 评价结果均为中等偏倚文献, 见图 2, 3。

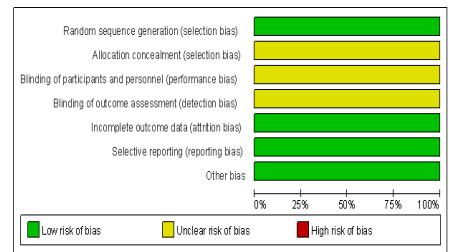
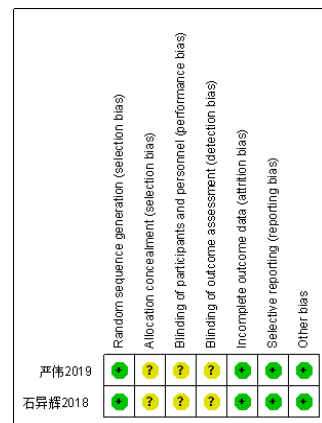


图 2 | 偏倚风险评价图

Figure 2 | Assessment chart of bias risk



图注: “+”为低风险; “?”为不清楚

图 3 | 偏倚风险总结图

Figure 3 | Summary of bias risk

11 篇回顾性研究的质量评价按照 NOS 量表进行, 评价结果均为高质量文献, 见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 两组感染清除率比较 有 6 篇文献涉及了感染清除率^[7, 9-10, 14-16], 根据治疗方式的不同进行亚组分析, 各研究间异质性较小 ($P=0.72, I^2=0$), 使用固定效应模型分析, Meta 分析结果显示: 抗生素人工骨组在感染清除率方面优于对照组 ($RR=1.27, 95%CI: 1.12-1.45, P < 0.05$), 抗生素人工骨联合骨水泥组在感染清除率方面也优于对照组 ($RR=1.30, 95%CI: 1.09-1.55, P < 0.05$), 见图 4。

表 2 | 纳入的回顾性研究 NOS 质量评价结果

Table 2 | Quality evaluation results of NOS included in the study

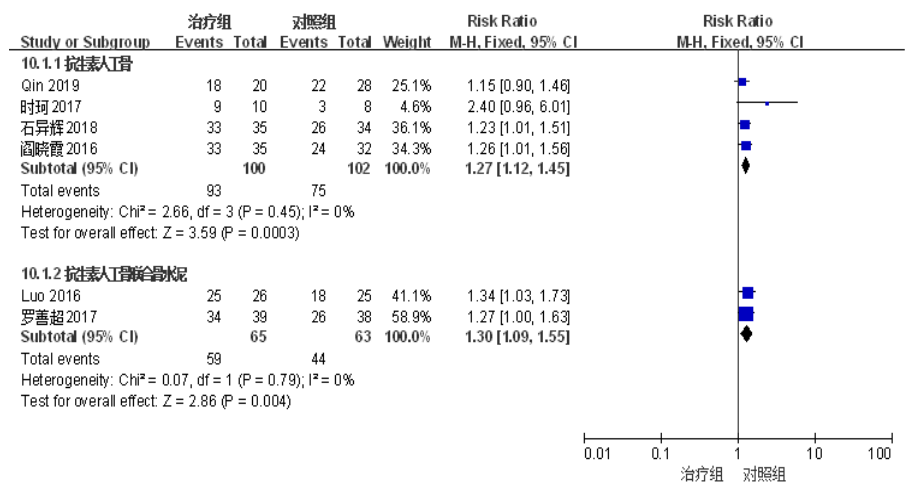
纳入研究及发表时间	暴露组的代表性	非暴露组的选择方法	暴露因素的确定方法	研究开始前无主要观察的指标	研究控制了主要因素	研究控制了其他混杂因素	结果评价是否充分	随访时间是否足够长	暴露组和非暴露组的随访是否充分	NOS 量表评分
贾存岭等 ^[8] , 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
阎晓霞等 ^[9] , 2016	1	1	1	0	1	0	1	1	1	7
时珂等 ^[10] , 2017	1	1	1	0	1	1	1	0	1	7
闵智蓉等 ^[11] , 2019	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
邢伟鹏等 ^[12] , 2017	1	1	1	0	1	1	1	0	1	7
李沛等 ^[13] , 2019	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
QIN 等 ^[14] , 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
LUO 等 ^[15] , 2016	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
罗善超等 ^[16] , 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
李洋等 ^[17] , 2015	1	1	1	0	1	1	1	1	1	8
张伟杰等 ^[18] , 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9

2.4.2 两组骨折愈合率比较 有 2 篇文献涉及了骨折愈合时间^[7, 9], 经过异质性检验发现不存在异质性 ($P=0.90$, $I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 结果显示: 抗生素人工骨组在骨折愈合率方面优于对照组 ($RR=1.24$, $95\%CI: 1.07-1.44$, $P < 0.05$), 见图 5。

2.4.3 两组骨折愈合时间比较 有 6 篇文献涉及了骨折愈合时间^[6-7, 9, 11-13], 经过异质性检验发现存在异质性 ($P < 0.01$, $I^2=96\%$), 采用随机效应模型分析, 逐一剔除纳入研究进行敏感性分析, 结果并未发生改变, 说明此次分析结果比较稳健。结果显示: 抗生素人工骨组在骨折愈合时间方面优于对照组 ($SMD=-2.45$, $95\%CI: -3.68$ 至 -1.23 , $P < 0.05$), 见图 6。

2.4.4 两组再次手术率比较 有 4 篇文献涉及了再次手术率^[7, 9, 13, 16], 根据治疗方式的不同展开亚组分析, 各研究间异质性较小, 采用固定效应模型分析 ($P < 0.89$, $I^2=0$), 结果显示: 抗生素人工骨组在再次手术率方面优于对照组 ($RR=0.33$, $95\%CI: 0.20-0.55$, $P < 0.05$), 抗生素人工骨联合骨水泥组在再次手术率方面与对照组相比并未显示出优势 ($RR=0.41$, $95\%CI: 0.16-1.04$, $P=0.06$), 见图 7。

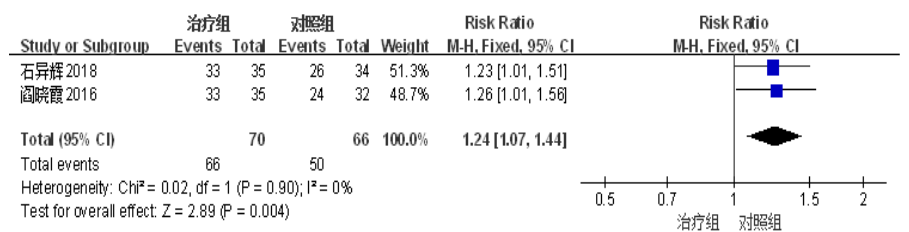
2.4.5 两组有效率比较 有 5 篇文献涉及了治疗有效率^[8, 11-12, 17-18], 经过异质性检验发现不存在异质性 ($P=0.61$, $I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 结果显示: 抗生素人工骨在治疗有效率方面优于对照组 ($RR=1.29$, $95\%CI: 1.14-1.46$, $P < 0.05$), 见图 8。



图注: 抗生素人工骨组和抗生素人工骨联合骨水泥组在感染清除率方面也优于对照组

图 4 | 两组感染清除率的 Meta 分析

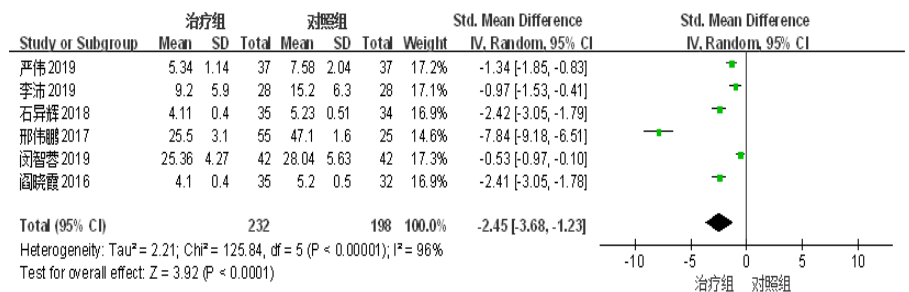
Figure 4 | Meta-analysis of infection clearance rate in two groups



图注: 抗生素人工骨组在骨折愈合率方面优于对照组

图 5 | 两组骨折愈合率的 Meta 分析

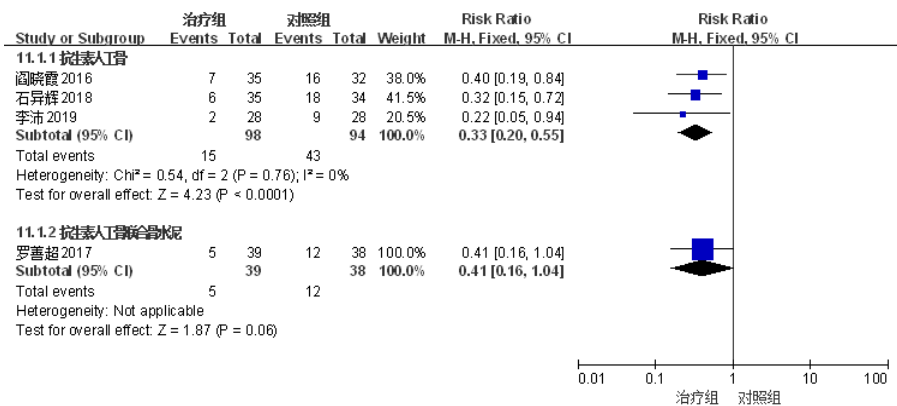
Figure 5 | Meta-analysis of fracture healing rate in two groups



图注: 抗生素人工骨组在骨折愈合时间方面优于对照组

图 6 | 两组骨折愈合时间的 Meta 分析

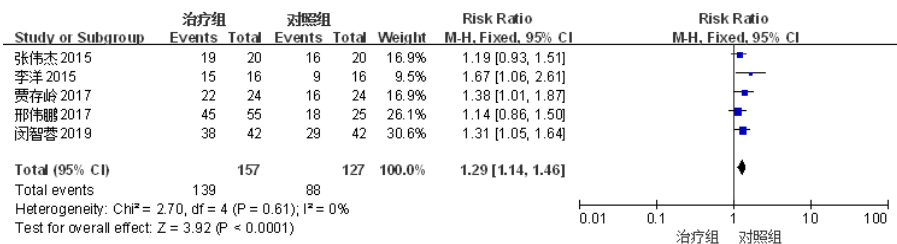
Figure 6 | Meta-analysis of fracture healing time in two groups



图注：抗生素人工骨组在再次手术率方面优于对照组

图 7 | 两组再次手术率的 Meta 分析

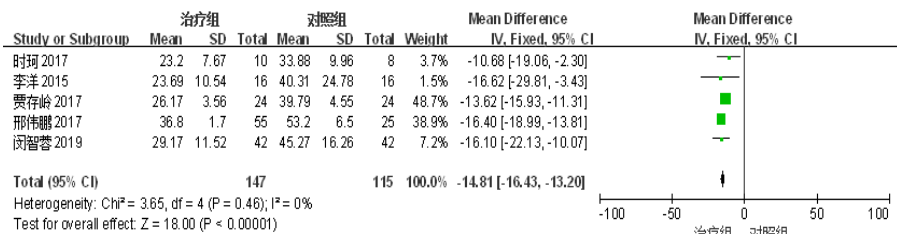
Figure 7 | Meta-analysis of reoperation rate in two groups



图注：抗生素人工骨在治疗有效率方面优于对照组

图 8 | 两组有效率的 Meta 分析

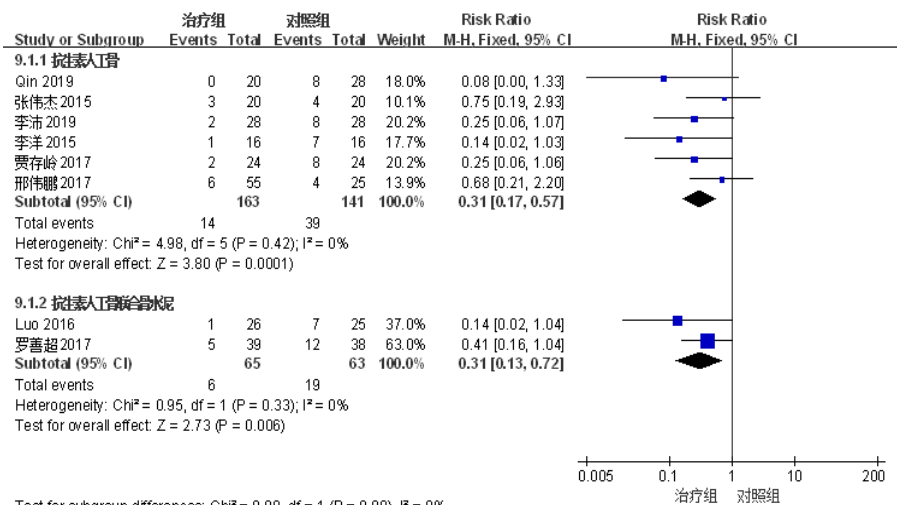
Figure 8 | Meta-analysis of efficiency of two groups



图注：抗生素人工骨组在住院时间方面优于对照组

图 9 | 两组住院时间的 Meta 分析

Figure 9 | Meta-analysis of length of stay of two groups



图注：抗生素人工骨组和抗生素人工骨联合骨水泥组在复发率方面优于对照组

图 10 | 两组复发率的 Meta 分析

Figure 10 | Meta-analysis of recurrence rate of two groups

2.4.6 两组住院时间比较 有 6 篇文献涉及了住院时间^[8, 10-12, 14, 17]，经过异质性检验发现存在异质性 ($P < 0.01$, $I^2=89%$)，对纳入文献逐一剔除进行敏感性分析，发现当剔除 QIN 等^[14]后异质性显著下降 ($I^2=0$)，对剩余文献采用固定效应模型分析，结果显示：抗生素人工骨组在住院时间方面优于对照组 ($MD=-14.81$, $95%CI: -16.43$ 至 -13.20 , $P < 0.05$)，见图 9。

2.4.7 两组复发率比较 有 8 篇文献涉及了复发率^[8, 12-18]，根据治疗方式的不同展开亚组分析，各研究间异质性较小 ($P=0.98$, $I^2=0$)，采用固定效应模型分析，结果显示：抗生素人工骨组在复发率方面优于对照组 ($RR=0.31$, $95%CI: 0.17-0.57$, $P < 0.05$)，抗生素人工骨联合骨水泥组在复发率方面优于对照组 ($RR=0.31$, $95%CI: 0.13-0.72$, $P < 0.05$)，见图 10。

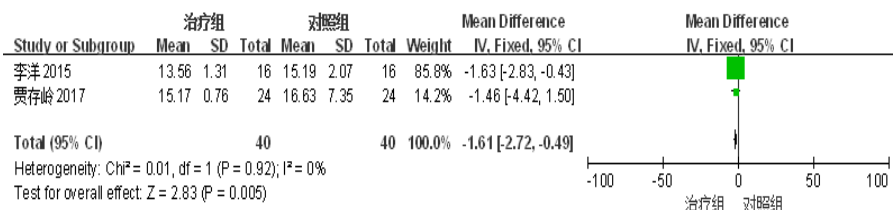
2.4.8 两组切口愈合时间比较 有 3 篇文献涉及了切口愈合时间^[8, 10, 17]，经过异质性检验发现存在异质性 ($P=0.09$, $I^2=59%$)，对纳入文献逐一剔除进行敏感性分析，当剔除时珂^[10]文献后异质性显著下降 ($I^2=0$)，对剩余文献采用固定效应模型分析，结果显示：抗生素人工骨组在切口愈合时间方面优于对照组 ($MD=-1.61$, $95%CI: -2.72$ 至 -0.49 , $P < 0.05$)，见图 11。

2.4.9 两组并发症比较 有 2 篇文献涉及了并发症^[15-16]，经过异质性检验发现不存在异质性 ($P=0.41$, $I^2=0$)，采用固定效应模型分析，结果显示：抗生素人工骨组在并发症发生率方面优于对照组 ($RR=0.27$, $95%CI: 0.11-0.68$, $P < 0.05$)，见图 12。

2.5 发表偏倚分析 使用 RevMan 5.3 软件进行发表偏倚分析原则上纳入文献应不少于 10 篇，否则漏斗图检验效能不足，因此未作漏斗图。该 Meta 分析共纳入 13 篇文献，但单个指标纳入文献最高为 8 篇，可能回因纳入研究较少而使结论存在发表偏倚。

3 讨论 Discussion

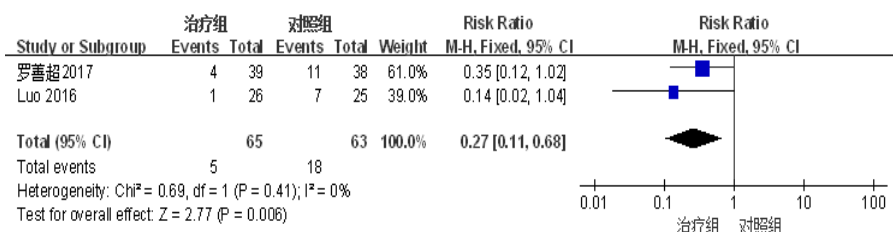
慢性骨髓炎作为一种骨组织的慢



图注: 抗生素人工骨组在切口愈合时间方面优于对照组

图 11 | 两组切口愈合时间的 Meta 分析

Figure 11 | Meta-analysis of incision healing time of two groups



图注: 抗生素人工骨组在并发症发生率方面优于对照组

图 12 | 两组并发症的 Meta 分析

Figure 12 | Meta-analysis of complication of two groups

性感染性疾病, 常见于糖尿病足或血源性骨髓炎的并发症, 内固定术后感染或开放性骨折, 也可由急性骨髓炎治疗不当而持续存在转为慢性骨髓炎^[19]。患者表现为皮肤红肿、发热、局部压痛和窦道, 并可见持续反复的溃烂流脓, 治疗不及时常可导致骨不连、病理骨折和肢体不等长甚至癌变^[20], 一旦确诊治疗非常复杂和漫长, 给患者及患者家属造成很大心理和经济压力。对慢性骨髓炎来说, 抗生素的使用是最基本的手段, 但软组织瘢痕和死骨使局部血运较差, 细菌生物膜的存在也使抗生素难以发挥效力^[21-22], 因此对慢性骨髓炎进行病灶清除已成为共识^[23], 但问题在于清创并不能保证将细菌完全清除, 因此不能在此情况下进行一期植骨, 然而清创所留下的骨缺损必须消除, 临床中通常使用生物材料来达到这一目的^[15, 24]。

生物材料抗生素缓释系统是用兼具组织兼容性和骨传导性的生物材料与万古霉素等抗生素相混合, 填于病灶达到缓慢释放抗菌药物的目的^[25]。抗生素人工骨作为一种可降解的生物材料可以 30-60 d 内持续缓慢的释放抗菌药物, 抗菌效果明显, 还避免了全身用药引起的不良反应^[26]; 其次抗生素人工骨还可以填塞死腔和病灶清除引起的骨缺损, 提高治疗效果并降低复发率。

该 Meta 分析的目的在于检验抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎的临床疗效和安全性, 共纳入 13 篇文献, 选择了 9 个结局指标 (感染清除率、骨折愈合时间、骨折愈合率、住院时间、切口愈合时间、治疗有效率、再次手术率、并发症和复发率) 来全面的评价治疗效果。Meta 分析的结果显示: 在感染清除率、骨折愈合率、骨折愈合时间、治疗有效率和住院时间、复发率、切口愈合时间和并发症方面治疗组优于对照组, 在再次手术率方面, 单使用抗生素人工骨组的再次手术率优于对照组, 但抗生素人工骨联合骨水泥组的再次手术率与对照组相比无显著性差异。分析原因认为: ①骨水泥作为不可降解材料必须二次手术取出, 这会增加手术次数, 并增加再次感染的风险, 文章纳入的抗生素人工骨为万古霉素硫酸钙, 作为一种可在人体内降解的生物材料, 其负载的抗生素在体内 6-24 h 达到释放顶峰, 并可维持有效抗菌浓度 4-8 周; ②慢性骨髓炎是一种细菌感染性疾病, 该病缠绵难愈的原因之一就是难以控制的感染, 使用敏感抗生素或病灶清理难以同时做到抗菌和修复骨缺损, 而抗生素人工骨不仅可以使抗菌药物持续缓慢释放达到持续抗菌的目的还填补了局部的骨缺损, 因此可以更好的控制感染,

提高治疗效果并降低复发率; ③骨骼的稳定是控制骨感染的重要条件, 慢性骨髓炎通常会伴有不同程度的骨缺损, 这是慢性骨髓炎治疗的难点, 如果不能有效处理, 就不能达到消灭感染、恢复肢体正常功能的目的^[27], 抗生素人工骨具有较好的生物相容性, 前期可以填塞骨缺损部位, 后期自然降解的过程也是新骨形成的过程, 为骨缺损的修复创造了契机, 加快骨缺损的愈合^[5], 从而避免了再次进行植骨手术, 有效缩短治疗时间, 减少手术次数; ④抗生素聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 作为一种抗生素缓释系统也常被用于慢性骨髓炎的治疗^[28], 抗生素 PMMA 在维持结构方面具有优势但也具有一定的缺陷: 抗生素释出不稳定, 即在前期出现爆发性释放, 后期又难以维持局部有效抗菌浓度而成为细菌的载体, 万古霉素硫酸钙作为一种可降解的材料, 提供的支撑强度会随着降解而消退, 基于此, 在进行分期植骨时, 万古霉素硫酸钙无法取代抗生素 PMMA, 但两者联用可以更好地维持局部结构、控制感染, 降低并发症的发生率。文章据此得出结论, 使用抗生素人工骨治疗慢性骨髓炎可以更好地控制感染、缩短术后恢复时间、降低不良反应发生率和复发率。

但是文章也存在着以下不足: ①纳入研究的文献质量不高, 证据等级相对不足; ②纳入的文献主要为中文文献, 缺少其他语种研究, 这也可能在一定程度上影响结论的可靠性; ③结局指标的纳入研究均少于 10 篇, 所以未做偏倚分析; ④部分分析指标的纳入研究少于 5 篇, 这可能会影响检验结果的准确性; ⑤治疗组与对照组均在各自治疗基础上加用敏感抗生素, 但抗生素的种类、剂量及用药方式有所不同, 这也可能导致偏倚。因此上述结论还需更大样本、更高质量的随机对照试验进行验证。

致谢: 感谢王新卫老师在选题和审校方面给予的指导, 感谢全体作者在数据分析及成文过程中所付出的努力。

作者贡献: 文章设计为王新卫和化昊天。资料收集和数据分析为化昊天、赵文宇和白文

博。化昊天和赵文字作者撰写论文。王新卫和张磊审核。

经费支持: 该文章接受了“2018年河南省科技攻关项目(182102310487)”的资助。所有作者声明,该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA声明)。

生物统计学分析: 该研究经过河南中医药大学生物统计学专家核实。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其他任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] TSCHUDIN-SUTTER S, FREI R, DANGEL M, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):451-457.
- [2] DYM H, ZEIDAN J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(2):271-282.
- [3] 张震,魏屹东,季明华,等. 胫骨慢性骨髓炎治疗进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2019, 25(2):146-149.
- [4] THABIT AK, FATANI DF, BAMAKHRAMA MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis.* 2019;81:128-136.
- [5] BOYLE KK, SOSA B, OSAGIE L, et al. Vancomycin-laden calcium phosphate-calcium sulfate composite allows bone formation in a rat infection model. *PLoS One.* 2019;14(9):e222034.
- [6] 严伟. 万古霉素硫酸钙联合负压封闭引流对慢性骨髓炎患者红细胞沉降率、C反应蛋白的影响 [J]. *医疗装备*, 2019, 32(14):115-116.
- [7] 石异辉. 抗生素缓释系统治疗创伤后及内固定相关骨感染的临床疗效 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018,11(24):54-56.
- [8] 贾存岭,贾代良,吕琳,等. 载抗生素硫酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎及其细菌学分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2017, 12(5):464-469.
- [9] 阎晓霞,李康,朱明喜,等. 万古霉素缓释系统与Wright硫酸钙对骨折内固定术后骨感染治愈率的分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2016,26(19):4491-4493.
- [10] 时珂. 万古霉素硫酸钙治疗慢性骨髓炎临床疗效分析 [D]. 沈阳:中国医科大学, 2017.
- [11] 闵智蓉. 万古霉素与硫酸钙人工骨对跟骨骨折患者术后感染的疗效及其对骨折愈合的影响 [J]. *抗感染药学*, 2019,16(8):1468-1469.
- [12] 邢伟鹏,李无阴,田涛涛,等. 抗生素硫酸钙在胫骨慢性骨髓炎中的应用 [J]. *皖南医学院学报*, 2017,36(1):58-60.
- [13] 李沛,侯柯楠,唐锴,等. 载万古霉素硫酸钙在慢性骨髓炎中的应用 [J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2019,9:48-50.
- [14] QIN CH, ZHOU CH, SONG HJ, et al. Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):246.
- [15] LUO S, JIANG T, YANG Y, et al. Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):502.
- [16] 罗善超. 万古霉素硫酸钙与万古霉素PMMA缓释系统联合治疗慢性创伤性骨髓炎 [D]. 桂林:广西医科大学, 2017.
- [17] 李洋. 万古霉素硫酸钙与灌注冲洗治疗慢性骨髓炎的临床分析 [D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [18] 张伟杰. 载万古霉素硫酸钙治疗慢性骨髓炎的临床研究 [D]. 济南:山东中医药大学, 2015.
- [19] SENNEVILLE E, ROBINEAU O. Treatment options for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(8):759-765.
- [20] WU ZQ, ZENG DL, YAO JL, et al. Research Progress on Diagnosis and Treatment of Chronic Osteomyelitis. *Chin Med Sci J.* 2019; 34(3): 211-220.
- [21] 李文波,张超,石杰,等. 慢性骨髓炎感染复发诱因的研究进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2017,23(12):1099-1102.
- [22] GUPTA P, SARKAR S, DAS B, et al. Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Arch Microbiol.* 2016;198(1): 1-15.
- [23] THADDEUS CA, EMEKA OM. Whole clavicle sequestration from chronic osteomyelitis in a 10 year old boy: a case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2016;6:92-95.
- [24] 王步祥,杨铁翼,赵振群,等. 组织工程技术在感染性骨缺损治疗中的应用及优势 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(28):4543-4549.
- [25] 占华松,陈跃平,章晓云. 骨组织工程技术治疗感染性骨缺损:优势与问题 [J]. *中国组织工程研究*, 2019,23(30):4848-4854.
- [26] SUN PQ, MA Y, ZHANG YC, et al. Application of antibiotic impregnated beads on the patients with tibial chronic osteomyelitis. *Pak J Pharm Sci.* 2018; 31(6(Special)):2783-2786.
- [27] MASQUELET AC, KISHI T, BENKO PE. Very long-term results of post-traumatic bone defect reconstruction by the induced membrane technique. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(1):159-166.
- [28] WENTAO Z, LEI G, LIU Y, et al. Approach to osteomyelitis treatment with antibiotic loaded PMMA. *Microb Pathog.* 2017;102:42-44.