

抗生素骨水泥治疗骨关节感染的优势与问题

韩涛¹, 郝建强¹, 李文波², 石杰², 高秋明²

https://doi.org/10.12307/2023.034

投稿日期: 2022-01-17

采用日期: 2022-03-02

修回日期: 2022-03-20

在线日期: 2022-04-22

中图分类号:

R459.9; R318; R68

文章编号:

2095-4344(2023)03-00470-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 抗生素骨水泥的优势与问题

文章特点一

△文章主要阐述骨关节感染的特点、抗生素骨水泥的固有特性和临床应用中存在的问题,并对其未来的发展方向做出了展望。

聚甲基丙烯酸甲酯 PMMA

病原微生物学

抗生素的选择

抗生素骨水泥

洗脱特性

力学特性

改性材料

临床应用

文题释义:

抗生素骨水泥:最早由Buchholz、Engelbrecht等于1970年提出,抗生素骨水泥是通过在聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)骨水泥中加入抗生素后混合而成的一种稳定的抗生素缓释系统,在其固化之前可以根据临床需求将其制备成各种形状的占位器。将其植入体内后可以为局部感染提供较高浓度的抗生素,从而达到预防和治疗局部感染的目的。

骨关节感染:是指由各种病原微生物引起的骨骼肌肉系统感染,其通常由开放性骨折、手术时的直接接种、邻近部位感染的蔓延或继发于其他感染源的血行播散所致。常见的骨关节感染包括骨髓炎、感染性关节炎以及骨科植入物相关的感染,这些感染常常迁延难愈且复发风险高,给患者生活带来了极大的困扰。

摘要

背景:聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥具有良好的稳定性、可塑性和空间占位能力,是目前临床上最常用的抗生素载体之一。局部应用抗生素骨水泥可以预防、延缓甚至根除骨骼肌肉系统的感染,是目前解决骨关节感染难题的常用手段。但是,抗生素的加入会显著影响聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的机械性能,并且有引发不良反应的可能。另外,有学者发现抗生素骨水泥的抗生素释放率很低,局部应用抗生素骨水泥并不能有效消灭细菌,且有引起细菌耐药的可能。因此,他们对抗生素骨水泥在控制感染方面的有效性提出了质疑,并引起了广泛热议。

目的:综述抗生素骨水泥的优势与问题,并总结其在临床使用中的注意事项。

方法:通过计算机在PubMed、万方、中国知网数据库中以“抗生素骨水泥、聚甲基丙烯酸甲酯、PMMA; Bone Cements、Anti-Bacterial Agents、Bone and Bones、joints、elution、release、Mechanical”为中、英文检索词,检索2017-01-01/2021-12-31发表的相关文献。排除与文章内容无关的、创新性差、重复的文献后,最终纳入68篇文献进行综述。

结果与结论:目前,抗生素骨水泥仍是治疗骨关节感染的最佳选择之一。随着对抗生素骨水泥研究的不断深入,许多能改善其抗生素释放方式、抗菌能力和力学性能的新方法不断涌现出来,同时其在临床上的使用也得到了拓展。但仍然有许多问题尚未得到解决,还需进一步的研究,如抗生素的选择、剂量以及最佳的混合方法等。另外,通过对可加入聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥的改性材料和抗生素替代物的开发与局部应用有望解决细菌耐药问题。相信随着医学、药学和生物材料科学的发展,抗生素骨水泥会在临床上得到更加广泛的应用。

关键词:聚甲基丙烯酸甲酯; 抗生素骨水泥; 骨关节感染; 洗脱; 力学强度; 改性; 耐药; 不良反应; 综述

缩略语:聚甲基丙烯酸甲酯: polymethyl methacrylate, PMMA

Advantages and problems of antibiotic-loaded bone cements for bone and joint infections

Han Tao¹, Hao Jianqiang¹, Li Wenbo², Shi Jie², Gao Qiuming²

¹First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Orthopedic Trauma, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Han Tao, Master candidate, First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Gao Qiuming, Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Orthopedic Trauma, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Polymethyl methacrylate bone cement has good stability, plasticity and space-occupying ability, and is currently the most commonly used

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃省兰州市 730000; ² 联勤保障部队第九四〇医院创伤骨科, 甘肃省兰州市 730050

第一作者: 韩涛, 男, 1996年生, 甘肃省酒泉市人, 汉族, 甘肃中医药大学第一临床医学院骨科在读硕士研究生, 主要从事骨感染方面的研究。

通讯作者: 高秋明, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 联勤保障部队第九四〇医院创伤骨科主任, 甘肃省兰州市 730050

https://orcid.org/0000-0001-8487-4845(韩涛)

基金资助: 联勤保障部队第九四〇医院内科研计划项目-基础和临床培育项目(2021yxky037), 项目负责人: 高秋明

引用本文: 韩涛, 郝建强, 李文波, 石杰, 高秋明. 抗生素骨水泥治疗骨关节感染的优势与问题 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(3):470-477.



antibiotic carrier in clinical practice. Topical application of antibiotic-loaded bone cements can prevent, delay or even eradicate infections in the skeletal muscular system, and is currently a common means of addressing the challenge of bone and joint infections. However, the addition of antibiotics can significantly affect the mechanical properties of polymethyl methacrylate bone cement and has the potential to cause adverse reactions. In addition, some scholars found that the antibiotic release rate of antibiotic-loaded bone cements is very low, and topical application of antibiotic-loaded bone cements does not effectively destroy bacteria and has the potential to cause bacterial resistance. Therefore, they questioned the effectiveness of antibiotic-loaded bone cements in controlling infections, and it has been widely debated.

OBJECTIVE: To review the advantages and problems of antibiotic-loaded bone cements and to summarize the precautions for its clinical use.

METHODS: The computerized searches were conducted on PubMed, Wanfang and CNKI databases using “antibiotic-loaded bone cements, polymethyl methacrylate, PMMA; bone cements, anti-bacterial agents, bone and bones, joints, elution, release, and mechanical” as the search terms in Chinese and English to search the relevant literature from January 1, 2017 to December 31, 2021. After excluding the literature that was not related to the article content, poorly innovative and duplicated, 68 papers were finally included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: Currently, antibiotic-loaded bone cements are one of the best options for the treatment of bone and joint infections. As research on antibiotic-loaded bone cements continues, many new methods have emerged to improve their antibiotic release, antimicrobial capacity and mechanical properties, and their use in clinical practice has also expanded. However, there are still many issues that have not been solved and further research is needed, such as the selection of antibiotics, dosage, and the optimal mixing method. In addition, the development and local application of modified materials and antibiotic substitutes that can be incorporated into polymethyl methacrylate bone cement are expected to solve the problem of bacterial resistance. It is believed that with the development of medicine, pharmacology and biomaterials science, polymethyl methacrylate bone cement will be more widely used in clinical practice.

Key words: polymethyl methacrylate; antibiotic-loaded bone cements; bone and joint infection; elution; mechanical strength; modification; drug resistance; adverse effect; review

Funding: The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army Intra-Hospital Research Program - Basic and Clinical Incubation Program, No. 2021yxky037 (to GQM)

How to cite this article: HAN T, HAO JQ, LI WB, SHI J, GAO QM. Advantages and problems of antibiotic-loaded bone cements for bone and joint infections. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2023;27(3):470-477.

0 引言 Introduction

开放性骨折或骨科手术引起的骨关节感染，尤其是多重耐药菌感染，常常迁延难愈且复发风险高，给患者及其亲属带来了巨大的痛苦，也是骨科医生面临的主要挑战之一。治疗骨关节感染的关键和基础在于对感染的有效控制，因此，对感染灶的彻底清除以及抗菌药物的使用显得尤为重要。目前，临床上常会在全身抗生素治疗的同时采用手术彻底清创并在局部植入抗生素缓释系统来控制感染。然而，全身使用抗生素对根除局部骨感染的作用有限，且有局部浓度低、易产生耐药菌、全身不良反应大等缺点^[1]，相反，抗生素缓释系统的应用可为感染局部提供较高浓度的抗生素，从而能在有效控制感染的同时减少全身不良反应的发生^[2]。聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 骨水泥是一种有机聚合物，与其他抗生素载体相比，其具有良好的可塑性、稳定性和空间占位能力等优点 (见图 1)，是目前临床上最常用的抗生素载体。



图 1 | 聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 骨水泥的优点和缺点

局部应用抗生素骨水泥可以预防、延缓甚至根除骨关节的感染，自其问世以来，已被广泛应用于骨骼肌肉系统感染的预防和治疗。但是，随着研究的深入，有学者发现局部应用抗生素骨水泥有增加细菌耐药的风险。因此，他们对抗生素骨水泥控制感染的有效性提出了质疑，特别是在预防骨关节感染方面。该文通过查阅有关抗生素骨水泥的相关文献，对目前应用于骨关节感染的抗生素骨水泥做一系统的综述，并总结其在临床使用中的注意事项。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2022 年 1 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2017-01-01/2021-12-31。

1.1.3 检索数据库 PubMed、万方、中国知网数据库。

(1) PubMed 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>):

PubMed 数据库是一个支持搜索和检索生物医学及生命科学文献的免费资源库，旨在改善全球和个人的健康。PubMed 数据库包含超过 3 300 万条生物医学文献的引用和摘要。它虽不能提供期刊文章的全文；但如果有其他来源，如出版商的网站或 PubMed Central (PMC)，通常会附有全文的链接。PubMed 是由位于美国国立卫生研究院 (NIH) 的美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 开发和维护，自 1996 年以来，公众可以在线使用。

(2) 万方数据知识服务平台 (<https://wanfangdata.com.cn/>):

万方数据库是由万方数据公司开发的，涵盖期刊、会议纪要、论文、学术成果、学术会议论文的大型网络数据库；也是和中国知网齐名的中国专业的学术数据库。其开发公司——万方数据股份有限公司是国内第一家以信息服务为核心的股份制高新技术企业，是在互联网领域，集信息资源产品、信息增值服务和信息处理方案为一体的综合信息服务商。

(3) 中国知网数据库 (<https://chn.oversea.cnki.net/>):

中国知网“CNKI 系列数据库”产品为一系列大规模集成整合传播中国期刊、博硕士学位论文、工具书、会议论文、报纸、年鉴、专利、标准、科技成果、图片等各类文献资源的大型全文数据库和二次文献数据库，以及由文献内容挖掘产生的知识元数据库，包括：期刊全文数据库、博硕论文库、重要会议全文、报纸、年鉴、中国工具书网络出版总库、中国专利全文数据库、国外专利数据库、国家科技成果数据库、国内外标准题录数据库、中国标准全文数据库、中国党建期刊文献总库、学术图片知识库等共计 22 个数据库。

1.1.4 检索词 以“抗生素骨水泥、PMMA、聚甲基丙烯酸甲酯”为中文检索词在中国知网数据库和万方数据库中检索；以“Bone Cements、Anti-Bacterial Agents、Bone and Bones、joints、elution、release、Mechanical”为英文检索词在 PubMed 数据库中检索。

1.1.5 检索文献类型 研究原著，综述，述评，经验交流，病例报告，荟萃分析。

1.1.6 手工检索情况 手工检索补充书籍一本《AO 骨感染治疗原则》。

1.1.7 检索策略 以 PubMed 数据库和中国知网数据库为例，见图 2。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 Bone Cements [Mesh]	#1 抗生素骨水泥
#2 Anti-Bacterial Agents [Mesh]	#2 PMMA
#3 Bone and Bones [Mesh]	#3 聚甲基丙烯酸甲酯
#4 joints [Mesh]	#4 #1 in 摘要
#5 elution [Title/Abstract]	#5 #2 in 摘要
#6 release [Title/Abstract]	#6 #3 in 摘要
#7 Mechanical [Title/Abstract]	#7 #4 AND #5
#8 #1 AND #2	#8 #4 AND #6
#9 #3 AND #8	#9 #7 OR #8
#10 #4 AND #8	
#11 #5 AND #8	
#12 #6 AND #8	
#13 #7 AND #8	
#14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	

图 2 | 文献检索策略

1.1.8 检索文献量 通过初检得到 338 篇文献，其中英文文献 182 篇，中文文献 155 篇，中文书籍 1 本。

1.2 文献纳入标准

纳入标准：①有关抗生素骨水泥的基础研究；②有关骨关节感染的研究；③有关抗生素骨水泥治疗骨关节感染的研究；④与研究内容紧密联系的相关研究。

排除标准：①研究目的和内容与该研究无关的文献；②研究方向与内容重复的文献；③缺乏逻辑和可靠数据的文献；④重复文献。

1.3 资料筛选及数据的提取 计算机初检得到 338 余篇文献，通过阅读摘要或原文并按照纳入、排除标准排除文献后，最终纳入符合的标准文献 68 篇进行综述。文章检索流程见图 3。

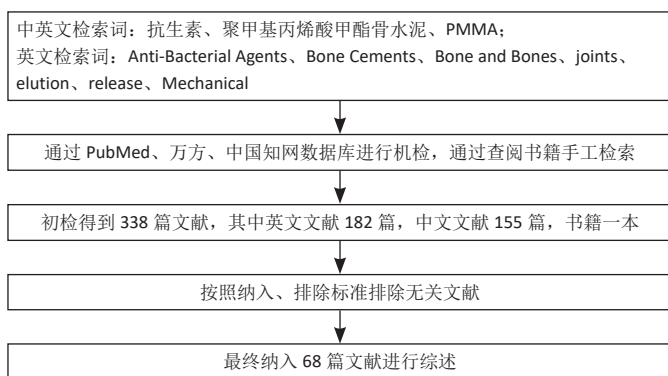


图 3 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 PMMA 骨水泥的应用时间脉络图 见图 4。

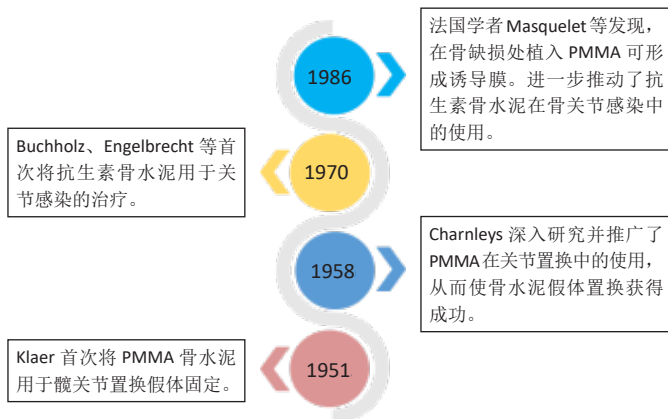


图 4 | 聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 骨水泥的应用时间脉络图

2.2 引起骨关节感染的病原微生物学 骨关节感染通常是由于开放性骨折、手术时的直接接种、邻近部位感染的蔓延或继发于其他感染源的血行播撒所致^[3]。引起骨关节感染的微生物有 2 种不同的存在形式——浮游形式和生物膜形式，同一微生物可以在不同条件下实现两种形式之间的相互转化。浮游微生物通常自由漂浮在机体中，新陈代谢比较活跃并且可以快速复制；相比之下，生物膜是由胞外多糖包裹细胞形成的复杂多细胞结构，是微生物的稳定生长阶段，其常常定植在无活性的死骨或植入物表面上。生物膜的代谢活动比较缓慢，对宿主免疫机制和大多数抗生素有着天然的抵抗力，因此，生物膜一旦在体内形成就很难根除。有研究表明，细菌生物膜是细菌在自然界的主要生存形式，且临床上至少有 65% 的微生物感染与细菌生物膜有关^[4]。然而，临床上的许多骨关节感染都伴有生物膜的形成，这些感染或是慢性感染、或是与植入物相关的感染、或两者兼有。

引起骨关节感染的微生物种属在不同地区和人群之间存在差异，以往最常引起骨关节感染的微生物是金黄色葡萄球菌，近年来随着针对金黄色葡萄球菌抗生素在骨科手术中的普遍使用，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 引起的感染有增加的趋势^[5]。一项多中心回顾性研究表明，耐甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌仍是目前最常引起创伤性骨感染的单一致病菌，但随着临床上对革兰阳性菌的针对性预防，革兰阴性菌已经成为创伤性骨感染的主要致病菌，其中以铜绿假单胞菌为主^[6]。

2.3 抗生素的选择 PMMA 可以同时负载一种或多种抗生素，但并不是所有的抗生素均可与其混合使用。在制备抗生素骨水泥之前，除了要考虑抗生素的抗菌谱和安全性外，还要考虑其有效性以及是否会对 PMMA 的理化性质造成不利影响。因为在使用 PMMA 作为载体时，其聚合反应产生的高温会影响抗生素的效能，而液态抗生素会显著降低其力学强度。因此，可用于制备抗生素骨水泥的抗生素必须是粉剂形式，且要具备良好的热稳定性。

2.3.1 抗金黄色葡萄球菌药物 金黄色葡萄球菌作为引起骨关节感染的主要致病菌，仍是临床预防与治疗的主要针对对象。万古霉素、庆大霉素和妥布霉素均可用于预防和治疗金黄色葡萄球菌及其生物膜引起的感染^[7]，且均具有良好的热稳定性，以保证其在 PMMA 骨水泥固化放热的过程中不会失效。因此，万古霉素、庆大霉素和妥布霉素是最常被用于制备抗生素骨水泥的抗生素。如前所述，考虑到耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在骨关节感染中的比重正在不断增加，而万古霉素作为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的首选抗生素，仍对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的感染有效^[8]。但最近的一项研究表明，载万古霉素的 PMMA 骨水泥并不能有效减少耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜的形成^[9]。另外，随着载万古霉素、庆大霉素和妥布霉素 PMMA 骨水泥在临床上的大量使用，有关其不良反应的报道也越来越多，如急性肾损伤、听力损伤、过敏等，见表 1。

对此，寻找其他可用于制备抗生素骨水泥的抗金黄色葡萄球菌抗生素是必要的，特别是针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的抗生素。体外研究表明，载左氧氟沙星的 PMMA 骨水泥对金黄色葡萄球菌的浮游和生物膜形式均具有抑制作用，且没有明显的细胞毒性和过敏性^[15]。载达托霉素的 PMMA 骨水泥不仅可以根除葡萄球菌生物膜^[7]，还对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑制作用^[16]，但当每 40 g PMMA 骨水泥中的达托霉素添加量 ≥ 0.5 g 时具有细胞毒性^[17]。除此之外，新一代头孢菌素类抗生素头孢洛林对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染有效，当分别将头孢他洛林与万古霉素以相同的剂量添加到 PMMA 骨水泥

表 1 | 抗生素骨水泥引起的不良反应

作者与发表年份	队列总人数(例)	用途	PMMA 类型	40 g PMMA 中抗生素平均剂量(g)	不良反应及诊断标准	发生率(%)
BERLINER 等 ^[10] 2018	74	膝关节假体周围感染	PALACOS 或 Simplex	庆大霉素 1.00 万古霉素 2.00 妥布霉素 3.60	急性肾损伤(血清肌酐升高 ≥ 50% 或达到 123.76 μmol/L)	14.6
DAGNEAUX 等 ^[11] 2021	227	髋关节假体周围感染	Simplex	庆大霉素 3.40 万古霉素 3.20 妥布霉素 3.10 两性霉素 B 0.26	急性肾损伤(血清肌酐升高 ≥ 50% 或达到 26.52 μmol/L)	10.1
DAGNEAUX 等 ^[12] 2021	424	膝关节假体周围感染	Simplex	庆大霉素 3.40 万古霉素 3.10 妥布霉素 3.00 两性霉素 B 0.14	急性肾损伤(血清肌酐升高 ≥ 50% 或达到 26.52 μmol/L)	19.0
COBDEN 等 ^[13] 2019	40	初次全膝关节置换	-	庆大霉素 0.50	听力损伤(美国言语-语言-听力协会)	20.0
CHIANG 等 ^[14] 2020	-	慢性骨盆骨髓炎	-	庆大霉素 万古霉素	伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征的药疹(DRESS)	-

表注: PMMA 为聚甲基丙烯酸酯骨水泥;“-”为未提及

中时, 其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑制能力更强, 且洗脱时间更长^[18]。

2.3.2 抗真菌药物 真菌感染在骨关节感染中所占比例较低, 且绝大多数由白色念珠菌引起, 但随着骨科手术量的增加, 真菌性骨关节感染也有增加的趋势。真菌感染通常与患者的免疫功能受损(如糖尿病、类风湿性关节炎、癌症等)和生物膜的形成有关, 且可能会同时合并细菌感染, 因此, 真菌引起的骨关节感染治疗起来更加困难。对此, 一些载抗真菌药物的抗生素骨水泥已被用于真菌性骨关节感染的治疗, 如两性霉素 B、氟康唑等, 其中使用最多的是两性霉素 B^[19-20]。KIM 等^[21] 在 9 例被诊断为慢性真菌性假体周围关节感染患者的一期手术中使用了含两性霉素的 PMMA 骨水泥, 并在术后进行了平均 7 个月的全身敏感抗真菌药物治疗, 所有患者在二期关节置换术后 2 年的随访中没有出现真菌感染的复发。但由于目前对抗真菌药物骨水泥治疗真菌感染的报道还较少, 因此其安全性尚不清楚。

2.3.3 抗结核药物 利福平和异烟肼是治疗结核杆菌感染的一线药物, 但它们均无法直接用于抗生素骨水泥的制备。利福平与其他抗生素不同, 其具有根除细菌生物膜的能力, 但会影响 PMMA 骨水泥的聚合反应, 导致其不能良好地固化。而异烟肼没有可用于制备抗生素骨水泥的粉末剂型^[22]。因此, 可直接用于制备抗生素骨水泥的抗结核药物很少。袁虎成等^[23] 的体外实验分别检测了载有 10 种常用抗结核药物 PMMA 骨水泥的物理性能, 发现乙胺丁醇、吡嗪酰胺、链霉素、卷曲霉素、阿米卡星、莫西沙星在浓度为 1.5 g、2.5 g/40 g PMMA 时, 抗生素骨水泥的平均面团时间、凝固时间、平均最高温度及机械强度均符合 ISO 标准, 而含相同浓度利福平、异烟肼、利福喷丁、丙硫异烟胺抗生素骨水泥的平均面团、凝固时间均 > ISO 标准, 但平均最高温度明显低于含其他抗生素的 PMMA 骨水泥, 且机械强度均 < ISO 标准。该研究再次验证了低剂量的利福平和异烟肼即会显著影响 PMMA 骨水泥的物理性能, 但并未对载高剂量(≥ 4 g/40 g PMMA) 抗结核药物抗生素骨水泥的物理性能、药物洗脱及抗菌效果进行测定, 还需进一步研究。因为对于抗生素骨水泥而言, 抗生素的添加剂量是影响其力学性能和疗效的关键因素, 这将在下文讲到。

2.4 抗生素骨水泥的洗脱特性及力学特性 提高局部抗生素的浓度和骨的力学稳定性会在一定程度上加快对感染的控制率和骨愈合, 因此, 若能在不影响抗生素骨水泥力学强度的前提下保

证其持续、稳定地释放高浓度抗生素, 可以在很大程度上改善其对骨关节感染的疗效。但是, 抗生素骨水泥中的抗生素是从其孔隙和裂缝中被动地扩散出来的, 且能被洗脱的抗生素主要集中在其表面的浅层, 在其被放入体内的初始阶段, 位于其浅表的抗生素会爆发式的释放, 而随着其在体内放置时间的延长, 其释放的抗生素会大幅度减少, 并维持在一个低释放状态^[24]。并且, PMMA 是一种稳定的有机高分子聚合物, 各单体之间通过共价键连接在一起, 而抗生素不会与 PMMA 形成化学键^[25], 抗生素的加入势必会改变 PMMA 固化后的内部结构, 导致其承载横截面积净损失、应力点集中、力学强度下降。另外, 抗生素骨水泥的力学强度并不是固定不变的, 而是一个动态变化的过程, 随着抗生素的洗脱, PMMA 中的孔隙会逐渐增多, 其力学强度也会逐渐降低。因此, 几乎所有能影响抗生素洗脱的因素都会影响其力学强度。通过对以往文献的回顾, 以下几种因素会影响抗生素骨水泥的力学强度和抗生素洗脱。

- 抗生素种类对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响
- 抗生素剂量对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响
- PMMA 种类对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响
- 混合方法对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响
- 表面积和形状对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响
- 混合环境对抗生素骨水泥力学和洗脱特性的影响

2.4.1 抗生素种类 由于抗生素是从 PMMA 骨水泥中的孔隙和裂缝中被动扩散到洗脱液中的, 因此, 抗生素的化学性质在很大程度上可以影响其在 PMMA 中的洗脱, 从而影响 PMMA 的力学强度。体外实验发现, 将相同剂量的万古霉素和妥布霉素加入同一种 PMMA 骨水泥中时, 妥布霉素的总洗脱量比万古霉素的总洗脱量大得多, 而将两种抗生素同时加入 PMMA 骨水泥中时, 两种抗生素的洗脱总量均会增加, 但妥布霉素的总洗脱量增加的更加明显。另外, 将抗生素骨水泥在洗脱液中存放 28 d 后, 所有抗生素骨水泥的机械强度都显著降低, 且抗生素骨水泥的力学强度会随着抗生素释放量的增加而降低^[26]。这可能是由于妥布霉素的分子质量(467 Da)显著小于万古霉素的分子质量(1 449 Da), 而小分子质量的妥布霉素会更容易通过 PMMA 内部的孔隙和裂缝到达洗脱液中, 从而增加了其抗生素释放量和 PMMA 内部的孔隙率增加, 降低了其机械性能。

2.4.2 抗生素剂量 提高抗生素骨水泥中抗生素的添加剂量会增加 PMMA 内部的孔隙率, 从而会增加抗生素的洗脱量, 但会直接降低其力学强度^[27]。以万古霉素为例, KIM 等^[28] 的体外实验分别测定了载 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 g 万古霉素 / 40 g PMMA 抗生素骨水泥的力学强度、抗生素洗脱率以及对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌的抗菌活性, 结果发现添加了 2.0 g 万古霉素 / 40 g PMMA 的抗生素骨水泥在 60 d 内的抗生素洗脱量最大, 且只有其能够完全消灭所测试的细菌; 但当万古霉素的添加剂量 ≥ 0.5 g 时, 抗生素骨水泥的抗压强度和抗弯曲强度均会低于国际标准化组织的所有最低要求。对此, 目前并未找到既能满足力学强度要求又能满足抗菌活性要求的抗生素和抗生素添加剂量, 且临床上对于抗生素骨水泥中抗生素的添加剂量仍缺乏公认的规范和标准。

2.4.3 PMMA 骨水泥种类 由不同种类的 PMMA 骨水泥制备的抗生素骨水泥, 其抗生素洗脱能力和机械性能也存在差异。这可能是由于它们的生产工艺和黏度不同(见表 2), 从而影响了其固化后的内部孔隙大小和分布。

表 2 | 常见的聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 骨水泥

种类	品牌
Palacos	Heraeus
Simplex	Howmedica Osteonics Corp
Zimmer	Zimmer Biomet
CMW	DePuy Synthes

表注：表中顺序并不代表排名

MEEKER 等^[29]比较了 4 种由不同 PMMA 骨水泥制备的抗生素骨水泥的抗生素洗脱能力，他们发现 Palacos 比 Simplex 表现出更强的抗生素洗脱能力，而 Cobalt 和 Zimmer 的抗生素洗脱能力介于 Palacos 和 Simplex 之间，并且 Cobalt 与 Zimmer 的抗生素洗脱能力无统计学差异。另外，有研究表明，与 Simplex P 相比，Zimmer Biomet 品牌的 PMMA 骨水泥表现出更强的抗生素洗脱能力^[30]。

2.4.4 混合方法 抗生素骨水泥常由固相粉剂、液相固化液和抗生素粉末 3 部分组成，在制备抗生素骨水泥前通常需要将 PMMA 固相粉剂、抗生素粉剂和固化液按一定的比例混合起来并进行充分搅拌。不同的混合方法会导致抗生素在 PMMA 中的分布不同，从而使得抗生素骨水泥内部的孔隙大小和分布不均。

FREW 等^[31]比较了含有相同浓度抗生素 (每 40 g PMMA 含 0.5 g 庆大霉素、2 g 万古霉素) 的市售和自混抗生素骨水泥的抗生素洗脱能力，他们发现在 2 周的时间内，自混抗生素骨水泥中的万古霉素和庆大霉素总洗脱量分别是市售抗生素骨水泥的 5 倍和 2 倍，这可能是由于市售预混的抗生素骨水泥在固化后内部的孔隙更少、大小更一致所致，因此其更适合在关节置换手术中使用。另外，手动混合会在提高抗生素释放量的同时降低抗生素骨水泥的力学性能^[32]。

2.4.5 表面积和形状 由于可被释放的抗生素大部分来源于其表面的浅层，PMMA 固化后的表面积越大就意味着暴露在洗脱液中可洗脱面积越大，这无疑会增加抗生素的洗脱，并且抗生素骨水泥的抗生素释放率与其固化后的几何形状有相关性。有研究表明，无论使用何种 PMMA 骨水泥和何种制备方法，抗生素骨水泥珠链的抗生素释放量均高于抗生素骨水泥垫片或团块^[30]。

2.4.6 混合环境 不同的混合环境也会影响抗生素骨水泥中的孔隙大小和分布，从而影响抗生素的释放和机械性能。另外，较低的温度会延缓 PMMA 的聚合反应，导致 PMMA 内部的气孔增加，从而有利于 PMMA 中抗生素的洗脱^[25]。SUNDBLAD 等^[33]研究了不同的混合温度对抗生素释放率的影响，结果发现相较于在 21℃ 下制备的载妥布霉素 / 万古霉素抗生素骨水泥，在 37℃ 和 8℃ 下制备的载妥布霉素 / 万古霉素抗生素骨水泥的抗生素洗脱量显著增加。

2.5 抗生素骨水泥中添加的改性材料 如上所述，抗生素骨水泥具有一定的抗菌能力，但抗生素的加入会使降低 PMMA 骨水泥的力学强度。如何才能在提高抗生素骨水泥抗菌能力的同时尽可能减少对其力学强度的影响？对此，一些学者尝试通过在制备抗生素骨水泥的过程中加入改性材料来解决这一问题。初步研究证明，改性材料的加入使得这一问题的解决成为可能，见表 3。

2.6 抗生素骨水泥的临床应用

- 抗生素骨水泥在初次全髋、膝关节置换中的应用
- 抗生素骨水泥在假体周围关节感染中的应用
- 抗生素骨水泥在感染性骨缺损中的应用
- 抗生素骨水泥在感染性软组织缺损中的应用

表 3 | 抗生素骨水泥中增加的改性材料及其功能

作者	发表年份	添加剂	功能
CYPHERT 等 ^[34]	2020	不溶性环糊精微粒	在真空环境中混合可实现抗生素的再填充、延长抗菌时间、维持 PMMA 的力学强度
CYPHERT 等 ^[35]	2018	β-不溶性环糊精微粒	实现利福平的填充、提高 PMMA 的孔隙率、延长抗生素骨水泥的有效抗菌时间
ISSIN 等 ^[36]	2017	碳酸氢钠、柠檬酸	提高 PMMA 中的孔隙率
CHEN 等 ^[37]	2019	明胶	通过改变明胶的添加量和粒径可调节 PMMA 的孔隙率，使抗生素的释放得到调控，且会增加成骨细胞的活性、加快成骨细胞的增殖和成骨分化
SANZ-RUIZ 等 ^[38]	2018	海藻酸钠、聚羧基丁二酸、乙基纤维素、硬脂酸	可将利福平封装成微胶囊，且将其加入 PMMA 后不会影响其聚合反应和力学强度
AL 等 ^[39]	2018	二氧化硅纳米颗粒	延缓抗生素的释放、延长抗生素骨水泥的有效抗菌时间，且不会影响 PMMA 的力学强度
LETCHEMANAN 等 ^[40]	2017	介孔二氧化硅纳米颗粒	提高抗生素骨水泥的孔隙率与抗生素的释放率，且不会影响 PMMA 的力学强度
LIANG 等 ^[41]	2021	羧酸功能化聚碳酸酯嵌段共聚物	提高 PMMA 的孔隙率、延长抗菌时间、保持 PMMA 的力学强度、且具有成骨细胞生物相容性
AZUARA 等 ^[42]	2019	聚(D,L-乳酸-乙醇酸)共聚物微粒	提高抗生素的释放率、延长抗菌时间、且不影响 PMMA 的聚合反应和力学强度

表注：PMMA 为聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥

自抗生素骨水泥被用于骨关节感染以来，其已成为预防和治疗骨关节感染的一种重要工具。在预防感染时，为了避免过多降低骨水泥的机械性能，常需要使用承载低浓度抗生素的抗生素骨水泥来固定假体或植入物。在治疗已确定的骨关节感染时，彻底的清创手术联合高浓度抗生素骨水泥的局部应用可显著提高骨关节感染的治愈率。见表 4。

表 4 | 抗生素骨水泥在骨关节感染中的应用及作用

应用范围	主要作用
初次全髋、膝关节置换	固定假体，预防假体周围感染的发生
假体周围关节感染	控制感染，为感染局部提供力学稳定性
感染性骨缺损	控制感染，在局部诱导有利于骨重建的诱导膜
感染性软组织缺损	控制感染

2.6.1 在初次全髋、膝关节置换中的应用 初次关节置换术中使用抗生素骨水泥的主要目的是在固定假体的同时预防假体周围感染的发生。但是，考虑到其力学特性和抗生素的洗脱特点，在初次关节置换中其是否比单纯 PMMA 骨水泥更有优势，目前尚有争议，特别是在初次膝关节置换术中。FARHAN-ALANIE 等^[44]的研究比较了抗生素骨水泥与单纯 PMMA 骨水泥对初次全髋和全膝关节置换术后的全因翻修率和因假体周围感染的翻修率，这项研究共纳入了 371 977 例初次全髋关节置换和 671 246 例全膝关节置换患者，统计分析表明，在全髋关节置换术中使用抗生素骨水泥的感染翻修率较单纯 PMMA 骨水泥低，而全因翻修率没有差异，在全膝关节置换术中，两者的全因翻修率和感染翻修率均没有差异。然而，JAMESON 等^[45]对在多中心接受了初次全膝关节置换术的 731 214 例患者的分析结果表明，相对于单纯 PMMA 骨水泥，在初次全膝关节置换术中使用抗生素骨水泥会降低患者的全因翻修风险、无菌翻修风险和感染翻修风险，并且术中使用了抗生素骨水泥患者的 10 年生存率更高。同样，BENDICH 等^[46]对 2007-2015 年期间在美国退伍军人健康管理局医院接受初次全膝关节置换术的 15 972 例退伍军人的回顾性分析也表明，使用抗生素骨水泥会降低初次全膝关节置换术后的

全因翻修率和感染翻修率。对此,有学者认为,相较于初次全膝关节置换,抗生素骨水泥在初次全髋关节置换中似乎是有优势的,因为初次全髋关节置换术中对抗生素骨水泥的用量较初次全膝关节置换术中的用量更大,从而使抗生素的洗脱量更大、局部浓度更高;并且,初次全髋关节置换中抗生素骨水泥和假体的接触表面积更广,从而可以减少假体与骨组织的接触面积与细菌生物膜的形成^[44]。但是,以往的研究表明,初次关节置换术后是否发生假体周围关节感染与患者自身状况(如种族、性别、年龄、肥胖、糖尿病、类风湿关节炎等)、地方医疗水平、手术方法、假体材质、术后护理等诸多因素有关^[47-50],因此,至于是否在初次关节置换中使用抗生素骨水泥,需要临床医生在术前进行全面的评估,从而做出合理的选择。

2.6.2 在假体周围关节感染中的应用 对于假体周围感染的治疗,抗生素骨水泥的主要作用在于控制感染并消灭死腔。临床上通常会在一期手术中取出假体,并对感染灶进行彻底清创后植入抗生素骨水泥来控制感染,待感染得到控制后再择期进行二期手术植入假体,应用此方法可以有效控制关节置换术后的假体周围关节感染。有研究表明,在肩关节假体周围感染的治疗中使用抗生素骨水泥对感染的控制率高达95%^[51]。另外,ORTOLA等^[52]的研究表明,与含2种抗生素的PMMA骨水泥相比,含3种抗生素的PMMA骨水泥对膝关节假体周围感染的感染控制率更高,分别为1.79%和3.70%。

2.6.3 在感染性骨缺损中的应用 在治疗感染性骨缺损方面,抗生素骨水泥的使用方式比较灵活。一阶段取出植入物并彻底清创,将抗生素骨水泥填充至骨缺损处,二阶段再进行植骨或应用骨搬运技术重建骨缺损是目前治疗慢性骨髓炎和骨缺损的常用方法。应用此方法治疗感染性骨缺损时往往需要联合使用临时内固定装置或外固定架来维持局部骨的稳定性。但是,直接使用内固定物会增加感染复发和细菌生物膜形成的风险,使用外固定架有损伤周围神经、血管和针道感染的可能。对此,一些临床医生利用抗生素骨水泥对固定方法进行了改进,并取得了良好的临床效果。JIA等^[53]在对183例患有下肢感染患者的治疗中使用了抗生素骨水泥被覆锁定钢板,其中股骨81例、胫骨100例、腓骨2例,治疗结果显示,95.9%的患者实现了骨愈合。WANG等^[54]使用与抗生素骨水泥被覆锁定钢板相似的抗生素骨水泥板复合结构内固定对548例患有四肢骨感染的患者进行了治疗,其中包括胫骨309例、股骨207例、尺桡骨16例、肱骨13例、锁骨3例,97.6%患者的感染得到了有效控制。此类内固定最大的优势在于使用抗生素骨水泥被覆或包裹钢板可以有效避免内固定与病原菌的直接接触,从而降低了内植物感染的风险。CHO等^[55]使用Ilizarov外固定系统的螺纹杆和抗生素骨水泥制备了一种可用于治疗骨髓炎的抗生素骨水泥涂层髓内较接螺纹杆,治疗结果显示,在40例使用此内固定的骨髓炎或感染性骨不连的患者中有34例患者的感染得到了有效控制。该内固定杆可以在为患肢提供较高稳定性的同时避免因制动引起的关节僵硬的发生,并且,螺纹杆上的螺纹可以提供较高的摩擦力,从而使其在移除的过程中抗生素骨水泥涂层不会脱落。同样,RUPP等^[56]的报道将抗生素骨水泥包裹在缠有钢丝的肱骨髓内钉上也可以用于治疗骨感染,并且也可以避免移除过程中抗生素骨水泥的脱落。除此之外,有报道称,对于患有难以重建的感染性骨缺损的低需求患者,可以考虑将抗生素骨水泥因块长期留在骨缺损处,并且这些抗生素骨水泥对患者的正常活动影响很小^[57-58]。

2.6.4 在感染性软组织缺损中的应用 严重的骨关节感染常伴有软组织的感染,而严重的软组织感染局部常缺乏新生血管和血

液供应,并且反复的炎症刺激会造成创面周围的纤维组织增生和瘢痕形成,会进一步阻碍血液中的抗生素到达局部感染灶。因此,全身应用抗生素对其疗效有限,而局部应用抗生素骨水泥可使抗生素直达局部感染灶,从而有效提高抗生素的利用率,使感染得到有效控制。研究表明,抗生素骨水泥的使用可显著提高四肢软组织感染的感染控制率,缩短感染性软组织创面的肉芽组织生长时间、上皮组织生长时间和二期植皮时间^[59-60]。另外,抗生素骨水泥联合皮瓣技术可在有效控制四肢软组织感染的同时重建感染性软组织缺损,使的感染性创面得到一期愈合^[61-62]。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人该领域研究的贡献和存在的问题 综上所述,随着对抗生素骨水泥研究的不断深入,许多能改善其抗生素释放方式和力学性能的方法不断涌现出来,且在临床上的应用也得到了进一步拓展。但是,仍然有许多问题尚未得到解决,还需进一步的研究,如抗生素的选择、最佳剂量以及最佳的混合方法等。另外,随着抗生素骨水泥在临床上的广泛应用,由此出现的一些临床问题需要引起临床医生的注意:①为避免由抗生素引起的不良反应的出现,临床上在使用抗生素骨水泥前必须充分评估患者的健康状况和过敏史,且须在术后早期检测血药浓度,如果发生不安全事件,可能需要将其从体内移除;②为减少耐药菌的产生和降低治疗失败的风险,在使用抗生素骨水泥前应该根据药敏试验选择合适的抗生素并且规范使用;③抗生素骨水泥可以用于预防和治疗骨骼肌肉系统的感染,但就目前的临床证据还不足以证实其有完全取代全身使用抗生素的能力,因此,在使用抗生素骨水泥的同时必须联合全身抗生素的使用;④抗生素骨水泥对感染的控制作用是建立在清创的基础上的,所以在治疗骨关节感染时必须对感染灶进行彻底的清创。最后,鉴于抗生素危机的到来,减少抗生素的使用、开发抗生素的替代物是解决细菌耐药的关键。对此,一些可被加入PMMA骨水泥中的非抗生素类抗菌物已被开发出来,并且在治疗骨关节感染方面表现出巨大的潜力,见表5。

表5 | 可加入PMMA骨水泥中的非抗生素类抗菌物

作者	发表年份	抗菌物质	作用
VOLEJNIKOVA等 ^[63]	2019	抗菌肽	抗MRSA、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌生物膜活性与万古霉素相当
SUTEEWONG等 ^[64]	2019	壳聚糖-纳米银颗粒	具有对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性,并且可以降低银离子对成纤维细胞的毒性
VALENCIA等 ^[65]	2019	壳聚糖-氧化石墨烯	具有对大肠杆菌的抗菌活性,并且在不影响PMMA机械性能的同时增加成骨活性
WANG等 ^[66]	2018	季铵化壳聚糖-甘油磷酸酯/纳米羟基磷灰石水凝胶	具有对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性,并且有助于调节PMMA的孔隙率和机械性能之间的平衡
ZHU等 ^[67]	2021	甲基丙烯酸苯并噻唑	具有对金黄色葡萄球菌的抗菌活性,并且提高了PMMA的机械性能和生物相容性
MOREJON等 ^[68]	2019	臭氧化葵花油	与环丙沙星、美罗培南联合使用可长时间抑制铜绿假单胞菌的生长

表注:PMMA为聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥;MRSA为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 该文从引起骨关节感染的病原微生物学特点着手,对抗生素的选择、洗脱特性、力学特性及其临床应用中存在的问题进行了全面、系统的总结。同时还对可改善抗生素骨水泥洗脱特性、力学特性及应用中的新方法进行了总结,有望为以后的研究提供新思路。

3.3 综述的局限性 抗生素骨水泥应用于临床已有 51 年, 但该文只选取了近 5 年内与其相关的文献进行综述, 可能会对早期的重要文献有所疏漏。另外, 由于目前可引起骨关节感染的致病菌错综复杂, 且可用于治疗的抗生素种类繁多, 没有将可加入 PMMA 骨水泥且针对每种致病菌的抗生素做出总结, 具有局限性。

3.4 综述的重要意义 文章对用于治疗骨关节感染抗生素骨水泥的优势和存在的问题进行了总结, 尽管有些方面的讨论不够深入, 但为抗生素骨水泥的进一步研究指明了方向, 对未来的相关研究具有指导意义。

3.5 课题组专家对未来的建议 通过对以往文献的回顾发现, 目前抗生素骨水泥所存在的问题(如不良反应、耐药菌的增加、力学强度低等)多由抗生素的加入而引起, 并且临床上对于抗生素骨水泥中抗生素的添加剂量任缺乏公认的规范和标准。因此, 未来应在进一步研究抗生素添加剂量的同时加大对改性材料和抗生素替代物的开发力度, 并加快其在临床上的应用。

致谢: 感谢李文波在百忙之中对本文设计过程给予的指导和帮助。

作者贡献: 文章设计者为韩涛、李文波, 资料收集者为郝建强、石杰, 韩涛负责撰写论文, 高秋明负责文章审核。

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中不存在利益冲突。

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它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。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。

4 参考文献 References

- [1] 赵行琪, 余斌, 胡岩君. 感染性骨缺损局部抗生素载体的临床应用 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2019, 21(2): 173-181.
- [2] SCHMITT DR, KILLEN C, MURPHY M, et al. The Impact of Antibiotic-Loaded Bone Cement on Antibiotic Resistance in Periprosthetic Knee Infections. *Clin Orthop Surg.* 2020;12(3):318-323.
- [3] ZIMMERLI W, SENDI P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017; 125(4):353-364.
- [4] 斯蒂芬·L·凯特, 奥利维尔·波伦斯. AO 骨感染治疗原则 [M]. 高秋明, 译. 上海: 上海科学技术出版社. 2022: 3-4
- [5] 徐溢明, 彭慧明, 翁习生. 关节外科用骨水泥性能改善研究进展 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(7): 592-597.
- [6] 任有亮. 多中心四肢创伤性骨感染致病菌及其耐药性的流行病学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [7] DALL GF, TSANG SJ, GWYNN PJ, et al. Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against *Staphylococcus* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(7):1830-1840.
- [8] YUENYONGVIWAT V, INGVIYA N, PATHABUREE P, et al. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from antibiotic-impregnated articulating cement spacers. *Bone Joint Res.* 2017;6(3):132-136.
- [9] BALATO G, ROSCETTO E, VOLLARO A, et al. Bacterial biofilm formation is variably inhibited by different formulations of antibiotic-loaded bone cement in vitro. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6): 1943-1952.
- [10] BERLINER ZP, MO AZ, PORTER DA, et al. In-Hospital Acute Kidney Injury After TKA Revision With Placement of an Antibiotic Cement Spacer. *J Arthroplasty.* 2018;33(7S):S209-S212.
- [11] DAGNEAUX L, LIMBERG AK, OSMON DR, et al. Acute Kidney Injury When Treating Periprosthetic Joint Infections After Total Knee Arthroplasties with Antibiotic-Loaded Spacers: Incidence, Risks, and Outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2021;103(9):754-760.
- [12] DAGNEAUX L, LIMBERG AK, OSMON DR, et al. Renal Toxicity Associated With Resection and Spacer Insertion for Chronic Hip PJI. *J Arthroplasty.* 2021;36(9):3289-3293.
- [13] COBDEN A, CAMURCU Y, BULUT CS, et al. Audiometric threshold shifts after total knee arthroplasty by using gentamicin-loaded bone cement. *Turk J Med Sci.* 2019;49(2):514-518.
- [14] CHIANG V, WONG J, YEUNG H, et al. DRESS syndrome induced by antibiotic-loaded bone cements and a diagnostic algorithm for related delayed-type hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):1029-1031.
- [15] FERREIRA M, RZHEPISHEVSKA O, GRENHO L, et al. Levofloxacin-loaded bone cement delivery system: Highly effective against intracellular bacteria and *Staphylococcus aureus* biofilms. *Int J Pharm.* 2017;532(1):241-248.
- [16] EICK S, HOPFETER K, SCULEAN A, et al. Activity of Fosfomycin- and Daptomycin-Containing Bone Cement on Selected Bacterial Species Being Associated with Orthopedic Infections. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:2318174.
- [17] KILINC S, TUNC T, PAZARCI O, et al. Research into biocompatibility and cytotoxicity of daptomycin, gentamicin, vancomycin, and teicoplanin antibiotics at common doses added to bone cement. *Jt Dis Relat Surg.* 2020;31(2):328-334.
- [18] HASEEB A, AJIT SV, TEH C, et al. Addition of ceftaroline fosamil or vancomycin to PMMA: An in vitro comparison of biomechanical properties and anti-MRSA efficacy. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019; 27(2):615510612.
- [19] MORIMOTO Y, YO H, OHASHI H. Two-stage revision using antifungal-loaded cement beads for the treatment of *Candida* infection following revision total hip arthroplasty: A case report. *J Orthop Sci.* 2021;26(3): 505-509.
- [20] RELVAS-SILVA M, PINHO AR, VITAL L, et al. Azole-resistant *Candida albicans* Spondylodiscitis After Bariatric Surgery: A Case Report. *JBJS Case Connect.* 2020;10(3):e1900618.
- [21] KIM JK, LEE DY, KANG DW, et al. Efficacy of antifungal-impregnated cement spacer against chronic fungal periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty. *Knee.* 2018;25(4):631-637.
- [22] ATHANS V, VEVE MP, DAVIS SL. Trowels and Tribulations: Review of Antimicrobial-Impregnated Bone Cements in Prosthetic Joint Surgery. *Pharmacotherapy.* 2017;37(12):1565-1577.
- [23] 袁虎成, 马文鑫, 王骞, 等. 载抗结核药骨水泥的筛选、制备及物理性能测定 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(12): 2260-2263.
- [24] MENSAH LM, LOVE BJ. A meta-analysis of bone cement mediated antibiotic release: Overkill, but a viable approach to eradicate osteomyelitis and other infections tied to open procedures. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;123:111999.
- [25] XU YM, PENG HM, FENG B, et al. Progress of antibiotic-loaded bone cement in joint arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(20):2486-2494.
- [26] SLANE J, GIETMAN B, SQUIRE M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J Orthop Res.* 2018;36(4):1078-1085.
- [27] GANDOMKARZADEH M, MAHBOUBI A, MOGHIMI HR. Release behavior, mechanical properties, and antibacterial activity of ciprofloxacin-loaded acrylic bone cement: a mechanistic study. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(8):1209-1218.
- [28] KIM S, BISHOP AR, SQUIRE MW, et al. Mechanical, elution, and antibacterial properties of simplex bone cement loaded with vancomycin. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;103:103588.
- [29] MEEKER DG, COOPER KB, RENARD RL, et al. Comparative Study of Antibiotic Elution Profiles From Alternative Formulations of Polymethylmethacrylate Bone Cement. *J Arthroplasty.* 2019;34(7): 1458-1461.
- [30] ATICI T, SAHIN N, CAVUN S, et al. Antibiotic release and antibacterial efficacy in cement spacers and cement beads impregnated with different techniques: In vitro study. *Ekleml Hastalik Cerrahisi.* 2018;29(2):71-78.
- [31] FREW NM, CANNON T, NICHOL T, et al. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'home-made' preparations. *Bone Joint J.* 2017;99-B(1):73-77.

- [32] AJIT SV, CHUN HB, HASEEB A, et al. Hand-mixed vancomycin versus commercial tobramycin cement revisited: A study on mechanical and antibacterial properties. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2019;27(2): 615499904.
- [33] SUNDBLAD J, NIXON M, JACKSON N, et al. Altering polymerization temperature of antibiotic-laden cement can increase porosity and subsequent antibiotic elution. *Int Orthop*. 2018;42(11):2627-2632.
- [34] CYPHERT EL, LEARN GD, MARQUES DW, et al. Antibiotic Refilling, Antimicrobial Activity, and Mechanical Strength of PMMA Bone Cement Composites Critically Depend on the Processing Technique. *ACS Biomater Sci Eng*. 2020;6(7):4024-4035.
- [35] CYPHERT EL, LEARN GD, HURLEY SK, et al. An Additive to PMMA Bone Cement Enables Postimplantation Drug Refilling, Broadens Range of Compatible Antibiotics, and Prolongs Antimicrobial Therapy. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(21):e1800812.
- [36] ISSIN A, KOCKARA N. Simple method for increasing drug elution from polymethylmethacrylate bone cement. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*. 2017; 28(2):100-106.
- [37] CHEN L, TANG Y, ZHAO K, et al. Fabrication of the antibiotic-releasing gelatin/PMMA bone cement. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;183: 110448.
- [38] SANZ-RUIZ P, CARBO-LASO E, DEL RJ, et al. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement. *J Orthop Res*. 2018;36(1):459-466.
- [39] AL TY, YANG L, JONES SA, et al. LbL-assembled gentamicin delivery system for PMMA bone cements to prolong antimicrobial activity. *PLoS One*. 2018;13(12):e207753.
- [40] LETCHMANAN K, SHEN SC, NG WK, et al. Mechanical properties and antibiotic release characteristics of poly(methyl methacrylate)-based bone cement formulated with mesoporous silica nanoparticles. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017;72:163-170.
- [41] LIANG ZC, YANG C, DING X, et al. Carboxylic acid-functionalized polycarbonates as bone cement additives for enhanced and sustained release of antibiotics. *J Control Release*. 2021;329:871-881.
- [42] AZUARA G, GARCIA-GARCIA J, IBARRA B, et al. Experimental study of the application of a new bone cement loaded with broad spectrum antibiotics for the treatment of bone infection. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)*. 2019;63(2):95-103.
- [43] PARRA-RUIZ FJ, GONZALEZ-GOMEZ A, FERNANDEZ-GUTIERREZ M, et al. Development of advanced antibiotic loaded bone cement spacers for arthroplasty associated infections. *Int J Pharm*. 2017;522(1-2):11-20.
- [44] FARHAN-ALANIE MM, BURNAND HG, WHITEHOUSE MR. The effect of antibiotic-loaded bone cement on risk of revision following hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):7-15.
- [45] JAMESON SS, ASAAD A, DIAMENT M, et al. Antibiotic-loaded bone cement is associated with a lower risk of revision following primary cemented total knee arthroplasty: an analysis of 731,214 cases using National Joint Registry data. *Bone Joint J*. 2019;101-B(11):1331-1347.
- [46] BENDICH I, ZHANG N, BARRY JJ, et al. Antibiotic-Laden Bone Cement Use and Revision Risk After Primary Total Knee Arthroplasty in U.S. Veterans. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(22):1939-1947.
- [47] NAMBA RS, PRENTICE HA, PAXTON EW, et al. Commercially Prepared Antibiotic-Loaded Bone Cement and Infection Risk Following Cemented Primary Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2020; 102(22):1930-1938.
- [48] LENGUERRAND E, WHITEHOUSE MR, BESWICK AD, et al. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):1004-1014.
- [49] KONG L, CAO J, ZHANG Y, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2017;14(3):529-536.
- [50] BLANCO JF, DIAZ A, MELCHOR FR, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(2):239-245.
- [51] GRUBHOFER F, IMAM M A, WIESER K, et al. Staged Revision With Antibiotic Spacers for Shoulder Prosthetic Joint Infections Yields High Infection Control. *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(1):146-152.
- [52] ORTOLA DJ, FENGA D, MARCELLINO S, et al. Peri-Prosthetic Knee Infection Management: Spacers Loaded with Two or Three Antibiotic Agents. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(5):619-624.
- [53] JIA C, WANG X, YU S, et al. An antibiotic cement-coated locking plate as a temporary fixation for treatment of infected bone defects: a new method of stabilization. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):44.
- [54] WANG X, WANG S, XU J, et al. Antibiotic cement plate composite structure internal fixation after debridement of bone infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):16921.
- [55] CHO JW, KIM J, CHO WT, et al. Antibiotic coated hinged threaded rods in the treatment of infected nonunions and intramedullary long bone infections. *Injury*. 2018;49(10):1912-1921.
- [56] RUPP M, WALTER N, ISMAT A, et al. Polymethyl methacrylate cement coating of intramedullary implants: A new technique for revision surgery with the example of a temporary knee arthrodesis. *Video article. Orthopade*. 2021;50(9):758-762.
- [57] BEAUPRE LA, STAMPE K, MASSON E, et al. Health-related quality of life with long-term retention of the PROSthesis of Antibiotic Loaded Acrylic Cement system following infection resolution in low demand patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(2):613376545.
- [58] ELMARSAFI T, OLIVER NG, STEINBERG JS, et al. Long-Term Outcomes of Permanent Cement Spacers in the Infected Foot. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(2):287-290.
- [59] 张宝成, 元玲, 蔡贤华, 等. 抗生素骨水泥联合负压封闭引流术治疗软组织感染 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020,28(23):2190-2192.
- [60] 叶远坚, 郭子诚, 刘沛辰, 等. 抗生素骨水泥在肢体开放性损伤伴软组织缺损创面治疗中的疗效观察 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(4):614-615.
- [61] 屈增辉, 王莎. 抗生素骨水泥结合股前游离皮瓣治疗创伤性胫骨骨髓炎伴皮肤软组织缺损的效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(10):68-70.
- [62] 杨焕友, 王斌, 李瑞国, 等. 皮瓣联合抗生素骨水泥链珠在手部骨与软组织感染创面的应用研究 [J]. *中华手外科杂志*, 2021,37(3): 177-179.
- [63] VOLEJNIKOVA A, MELICHERCIK P, NESUTA O, et al. Antimicrobial peptides prevent bacterial biofilm formation on the surface of polymethylmethacrylate bone cement. *J Med Microbiol*. 2019;68(6): 961-972.
- [64] SUTEEWONG T, WONGPREECHA J, POLPANICH D, et al. PMMA particles coated with chitosan-silver nanoparticles as a dual antibacterial modifier for natural rubber latex films. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;174:544-552.
- [65] VALENCIA ZM, MINA HJ, GRANDE TC, et al. Novel Bioactive and Antibacterial Acrylic Bone Cement Nanocomposites Modified with Graphene Oxide and Chitosan. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2938.
- [66] WANG M, SA Y, LI P, et al. A versatile and injectable poly (methyl methacrylate) cement functionalized with quaternized chitosan-glycerophosphate/nanosized hydroxyapatite hydrogels. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;90:264-272.
- [67] ZHU W, LIU F, YU B, et al. Preparation of antibacterial acrylic bone cement with methacrylate derived from benzothiazole. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;117:104403.
- [68] MOREJON AL, FERNANDEZ TI, ZAYAS TA, et al. Antibacterial effect of acrylic bone cements loaded with drugs of different action's mechanism. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(6):487-495.

(责任编辑: ZN, ZJP)