

3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨感染

赵伟, 冯卫, 杨铁翼, 任伟, 王玉鑫, 吕慧成, 常志强, 冯晓东, 王紫横, 郭世炳

<https://doi.org/10.12307/2023.026>

投稿日期: 2021-08-26

采用日期: 2022-01-15

修回日期: 2022-03-10

在线日期: 2022-04-20

中图分类号:

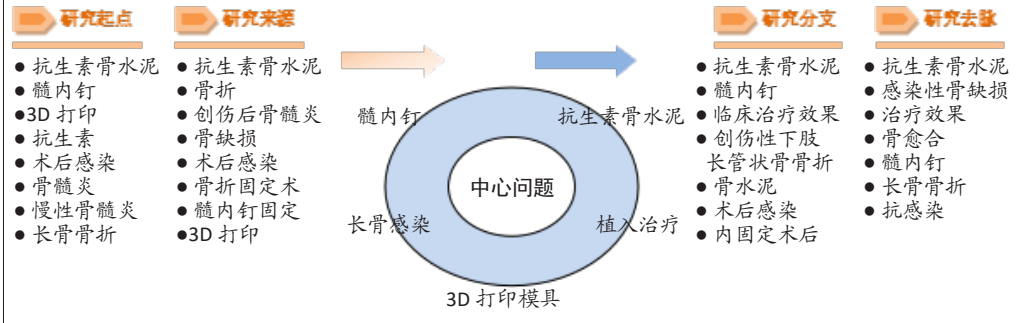
R459.9; R318; R63

文章编号:

2095-4344(2023)07-01023-08

文献标识码: A

文章快速阅读: 3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入联合扩髓清创治疗下肢长骨骨感染



文题释义:

骨感染: 骨折相关感染属于严重的并发症, 如不能及时有效控制感染, 极易发展为慢性骨髓炎, 导致感染迁延不愈、骨折不愈合、清创后感染复发和致残。控制骨感染的主要手段是对窦道和坏死组织及髓腔内进行清创, 以及全身和局部使用抗生素。骨水泥是目前应用最好的抗生素载体, 因其可根据需要制成珠、垫片、涂层或棒等不同形状成为抗感染最广泛使用的材料。

骨水泥: 即聚甲基丙烯酸甲酯, 1927年由HILL和CRAWFOLD发明, 目前已广泛用于人工关节置换、骨缺损填充等骨科领域。它是一种用于填充骨与植入物间隙或骨髓腔并具有自凝特性的生物材料。调配骨水泥时, 将粉剂与液剂混合后搅拌, 在聚合过程中经历了湿沙期、粘丝期、面团期及固化期4个阶段。

摘要

背景: 由于抗生素水泥棒或钉在制备技术、术中操作中存在很多问题, 其应用仍然受到限制。

目的: 探讨应用3D打印模具制备的抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入联合扩髓清创治疗下肢长骨骨感染的临床疗效。

方法: 回顾性分析2018年10月至2020年10月采用3D技术打印模具制作的抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入治疗股骨和胫骨感染患者16例, 其中股骨10例, 胫骨6例。根据Cierny-Mader骨感染分型, III型4例, I型+III型7例, I型+IV型5例。首次(手术)治疗至初始感染时间0.5-120个月, 感染持续时间为0.5-118个月。对于髓内钉固定患者, 取出髓内钉后对存在感染的骨折端以及交锁螺钉处的软组织瘢痕、肉芽组织和死骨彻底清除, 有窦道和软组织脓肿者对感染累及的软组织切除; 使用软钻扩髓去除髓腔内坏死及炎性组织, 并送检, 反复冲洗髓腔后植入抗生素骨水泥髓内钉。对于非髓内钉固定或无固定患者, 感染断端或局灶型感染处切开, 将窦道和感染的软组织一并切除, 按照股骨或胫骨标准髓内钉固定操作步骤开口扩髓, 其他过程同前。

结果与结论: ①患者均随访12-24个月, 无一例感染复发和并发症; ②1例骨折畸形愈合, 1例股骨骨折感染者膝关节活动范围50°; ③6例患者在取钉时获得的髓内组织细菌培养和组织学检查均为阴性; ④所有患者住院时间7-53个月; 医疗费用0.60万-4.94万元; ⑤结果表明, 应用扩髓清创联合抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入是治疗长骨骨感染的有效方法。应用此技术治疗下肢长骨骨感染可以缩短手术时间, 显著降低医疗费用。证据等级: 治疗性研究IV级。

关键词: 股骨; 胫骨; 骨折相关感染; 骨髓炎; 髓腔感染; 抗生素骨水泥

Antibiotic bone cement intramedullary nail prepared using 3D printed mold for the treatment of long bone infection in lower limbs

Zhao Wei, Feng Wei, Yang Tieyi, Ren Wei, Wang Yuxin, Lyu Huicheng, Chang Zhiqiang, Feng Xiaodong, Wang Ziheng, Guo Shibing

Department of Orthopedic, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Orthopedic Institute of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Zhao Wei, Master, Associate chief physician, Department of Orthopedic, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Orthopedic Institute of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: Guo Shibing, Chief physician, Professor, Department of Orthopedic, Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Orthopedic Institute of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010030, Inner Mongolia Autonomous Region, China

内蒙古医科大学第二附属医院骨科, 内蒙古自治区骨科研究所, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030

第一作者: 赵伟, 男, 1983年生, 内蒙古自治区乌兰察布市人, 汉族, 2013年内蒙古医科大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事慢性骨感染和骨髓炎的临床与基础研究

通讯作者: 郭世炳, 主任医师, 教授, 内蒙古医科大学第二附属医院骨科, 内蒙古自治区骨科研究所, 内蒙古自治区呼和浩特市 010030

<https://orcid.org/0000-0001-5700-4035> (赵伟)

引用本文: 赵伟, 冯卫, 杨铁翼, 任伟, 王玉鑫, 吕慧成, 常志强, 冯晓东, 王紫横, 郭世炳. 3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨骨感染 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(7):1023-1030.



Abstract

BACKGROUND: Due to many problems in the preparation technology and intraoperative operation of antibiotic cement rods or nails, their applications are still limited.

OBJECTIVE: To explore the clinical effect of antibiotic bone cement intramedullary nail implantation prepared using 3D printed molds combined with debridement in the treatment of postoperative infection in the lower extremities long bone infection.

METHODS: From October 2018 to October 2020, 16 patients with femoral and tibial infection were treated by antibiotic bone cement intramedullary nail medullary cavity implantation made of 3D printed mold. There were 10 cases of femur and 6 cases of tibia. According to Cierny Mader's classification of bone infection, there were 4 cases of type III, 7 cases of type I + type III, and 5 cases of type I + type IV. The time from the first (surgical) treatment to the initial infection was 0.5–120 months and the duration of infection was 0.5–118 months. In the intramedullary nail fixation group, the soft tissue scar, granulation tissue and dead bone at the infected fracture end and the interlocking screw were completely removed after the removal of intramedullary nail. The soft tissue involved in infection was removed for patients with sinuses and soft tissue abscesses. The necrotic and inflammatory tissues in the medullary cavity were removed with soft drill and examined. Antibiotic bone cement intramedullary nail was implanted after repeated irrigation of the medullary cavity. In the non-intramedullary nail fixation or non-fixation group, the infected broken end or focal infection site was cut open. The sinuses and infected soft tissue were removed together. The pulp was expanded according to the standard procedures of femoral or tibial intramedullary nail fixation. The other procedures were the same as before.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) All patients were followed up for 12–24 months. There was no recurrence of infection or complications. (2) One case was infected with malunion of fracture. The range of motion of the knee joint was 50 degrees in a patient with femoral fracture. (3) Bacterial culture and histological examination of intramedullary tissue obtained from six patients with bone cement nail removal were all negative. (4) The hospital stay of all patients was 7–53 months. The medical expenses ranged from 6 000 to 49 400 yuan. (5) It is concluded that a medullary debridement in combination with antibiotic bone cement intramedullary nail implantation is an effective treatment for long bone infection. The application of this technique in the treatment of lower limb long bone infection can shorten the operation time and greatly reduce the medical cost. Level of evidence: therapeutic research level IV.

Key words: femur; tibia; fracture associated infection; osteomyelitis; intramedullary infection; antibiotic bone cement

How to cite this article: ZHAO W, FENG W, YANG TY, REN W, WANG YX, LYU HC, CHANG ZQ, FENG XD, WANG ZH, GUO SB. Antibiotic bone cement intramedullary nail prepared using 3D printed mold for the treatment of long bone infection in lower limbs. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2023;27(7):1023-1030.

0 引言 Introduction

不同类型的创伤因素导致患者的伤情复杂多变,而临床医生普遍对感染高危因素存在认识不足、重视不够的情况,从而导致骨折内固定术后出现感染的概率大幅增加。复杂性开放性胫骨骨折内固定后骨感染的发生率可增加至30%以上^[1]。研究表明,下肢闭合性骨折髓内钉固定的感染率为1%–2%^[2],开放性骨折髓内钉固定后感染的发生率为5%–15%^[3–4]。骨折相关感染属于严重的并发症,如果感染得不到及时有效的控制,发展成慢性骨髓炎,导致感染反复发作、迁延不愈、骨折不愈合、清创后感染复发和致残。由于患者免疫功能低下,可能经历过多次手术,给患者及其家庭带来沉重的社会、经济负担。目前,成功治疗长骨骨感染仍然具有挑战性。

治疗骨感染的方法是去除内固定后彻底清创、消灭死腔、扩髓灌洗、稳定骨折/骨不连、软组织覆盖和特异性抗生素治疗等^[4–7]。扩髓–灌洗–引流清创术是早期一种安全、有效治疗髓内感染的方法^[8–11],但由于清创后常产生无血供、易滋生细菌的死腔,最终会形成慢性骨髓炎^[12–14],之后KLEMM等^[15]将含抗生素的骨水泥链珠植入扩髓清创后的髓腔内,通过持续缓慢释放高浓度的抗生素从而起到消灭残余细菌、减少感染复发的作用。时至今日,骨髓腔内感染经扩髓灌洗后植入抗生素骨水泥链珠仍然是首选的治疗方法^[4–7]。然而,由于抗生素骨水泥链珠不能充分填满死腔,且力学支撑作用较弱,取出难度较大,临床应用逐渐减少。PALEY和HERZENBERG^[16]于2002年首次报道使用抗生素骨水泥棒植入髓腔治疗骨折髓内钉内固定术后感染。CONWAY等^[17]采用覆盖抗生素骨水泥涂层的髓内钉治疗骨折术后感染合并骨不连患者110例,平均随访34个月,95%的感染得到有效控制。抗生素骨水泥棒或骨水泥涂层髓内钉可以最大限度地消灭死腔,提高局部抗生素浓度,特别是对骨折不愈合者,可以提供利于炎症消除和骨折愈合的机械支

撑及稳定结构。已有许多报道描述了抗生素水泥棒(钉)制备技术,通常使用硅胶胸管作为模具手工轧制^[6, 11, 16, 18–32],也有使用手工滚动技术制备^[29, 32]。国内有研制出两侧半管槽(中空凹陷),中间由合页相连的自制模具^[33]。然而由于其制作过程繁琐,且直径相同的抗生素骨水泥直棒植入去除金属髓内钉后的髓腔中仍留有死腔,加之水泥棒内含金属芯,在复查感染做MRI时存在伪影,而且骨水泥涂层髓内钉技术进一步增加了医疗费用,因此其应用仍然受到限制。

应用3D打印模具制作的抗生素骨水泥棒与金属髓内钉形状相似(称之为抗生素骨水泥髓内钉),它与骨髓腔匹配,紧密接触髓腔壁,使抗生素均匀释放到内层皮质。该钉内置钛金属弹针,具有一定的强度,可以增加骨折的稳定性,结合外固定,使骨折未愈合者早期非负重活动。自2018年10月起,课题组应用此技术治疗下肢长骨骨感染,该研究对这些病例进行回顾性分析,目的是:①探索3D技术打印模具制作的抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨髓内感染的方法和操作技术;②分析3D打印模具制备的抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入联合扩髓清创治疗下肢长骨骨折术后感染和骨髓炎的临床疗效;③总结3D打印模具在制备抗生素骨水泥髓内钉上的优势以及抗生素骨水泥髓内钉治疗骨感染的优缺点和注意事项。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性病例分析。

1.2 时间及地点 试验于2018年10月至2020年10月在内蒙古医科大学第二附属医院完成。

1.3 对象

纳入标准:①股骨、胫骨骨折髓内钉固定术后感染;②股骨、胫骨各类急、慢性骨髓炎;③经扩髓清创联合抗生素骨水泥髓内钉髓内植入治疗;④主要评价指标为髓内骨感染控制及骨折愈合情况。

排除标准: ①患有严重的骨质疏松; ②涉及关节内的骨折; ③患有严重的内科疾病并可能对手术治疗效果及预后造成影响; ④术后随访时间不足 12 个月。

收集 16 例骨感染患者, 男 14 例, 女 2 例; 年龄 24-81 岁, 平均 49.5 岁; 骨感染部位: 股骨 10 例 (4 例骨折愈合, 5 例骨折未愈合中包括 1 例病理性骨折, 1 例慢性骨髓炎), 胫骨 6 例 (4 例首次为开放性骨折; 6 例均为陈旧性, 骨折愈合)。参照 Cierny-Mader 骨感染临床分类标准^[34]: 按照宿主分型, 其中 A 型 10 例, B 型 (糖尿病、吸烟) 6 例; 按照解剖分型, 其中 III 型 (局灶型) 4 例, I 型 + III 型 (局灶型) 7 例, I 型 + IV 型 (弥散型) 5 例。16 例患肢均无软组织和骨缺损。首次 (手术) 治疗至初始感染时间 0.5-120 个月, 感染时间为 0.5-118 个月, 见表 1。

表 1 | 骨感染 16 例患者一般资料和术前情况
Table 1 | General information and preoperative status of 16 patients with bone infection

病例	性	年	Cierny-Mader 分型	骨折部位	骨折类型	首次植入物	首次 (手术) 治疗至感染时间 (月)	感染治疗经过	骨折愈合
1	男	81	A / I + IV	股骨	闭合	PFNA	1	清创封闭负压引流	未愈合
2	男	32	B / I + III	股骨	闭合	RLIN	10	抗炎、局部清创术	愈合
3	男	61	B / I + III	股骨	闭合	PFNA	0.5	抗炎、局部换药	未愈合
4	男	37	A / I + IV	股骨	开放	RLIN	3	抗炎、局部换药	未愈合
5	男	33	B / I + III	股骨	闭合	RLIN	10	局部换药	愈合
6	男	71	A / III	股骨	闭合	RLIN	23	抗炎、局部换药	愈合
7	男	51	A / I + IV	股骨	闭合	RLIN	6	抗炎、局部清创	愈合
8	女	46	B / III	股骨	闭合	ORIF	2	去除内固定清创冲洗、外固定、抗生素骨水泥链珠等 5 次手术	未愈合
9	女	53	B / III	股骨 ^a	非骨折	无	0	抗炎、局部清创	非骨折
10	男	58	B / I + IV	股骨 ^b	闭合	无	0	无	未愈合
11	男	56	A / I + III	胫骨	闭合	ORIF	2	去除内固定清创冲洗、外固定、抗生素骨水泥链珠等 3 次手术	愈合
12	男	24	A / III	胫骨	闭合	RLIN	48	局部换药	愈合
13	男	64	A / I + III	胫骨	开放	RLIN	12	抗炎、局部清创换药	愈合
14	男	53	A / I + III	胫骨	开放	EF	36	抗炎、反复清创 5 次	愈合
15	男	48	A / I + IV	胫骨	开放	ORIF + EF	120	无	愈合
16	男	24	A / I + III	胫骨	开放	RLIN	2	局部换药	愈合

表注: a 为病理性骨折; b 为慢性骨髓炎。PFNA 为股骨近端髓内钉; RLIN 为交锁髓内钉; ORIF 为开放复位内固定; EF 为外固定架

术后切口感染同时伴有迁延不愈窦道的患者 15 例; 伴有软组织脓肿的患者 1 例; 出现患肢疼痛和间断发热患者 3 例。患者入院后常规行肝肾功能检查和感染相关指标白细胞计数、红细胞沉降率、C-反应蛋白、降钙素原检查, 其中 5 例患者白细胞计数高于正常值, 11 例患者血沉和 C-反应蛋白高于正常值; 只有 1 项感染指标高于正常值的患者 2 例; 3 例患者的感染指标为正常值。15 例患者存在切口感染、窦道形成, 均提取分泌物进行了细菌培养 + 药敏试验, 其中致病菌种类见表 2。6 例分别于术中扩髓和取出骨水泥钉时将

髓腔内组织做病理性检查。

该研究经由内蒙古医科大学伦理委员会批准后进行 (伦理批号: YKD2018165), 符合纳入标准的入组患者均已签署知情同意书, 研究中涉及的所有手术均为同一组术者实施。

1.4 方法

1.4.1 3D 打印模具制作方法 由于髓内钉粗细不均、具有一定角度, 常规机械加工无法完成。采用高分子聚乙烯或铝合金材料 3D 打印制作抗生素骨水泥髓内钉模具。通过 CT 或者 MRI 扫描常用的不同规格、内径 8-14 mm 股骨和胫骨髓内钉数据, 利用三维重建软件重建其三维实体模型, 创建一实体, 将设计好的髓内钉假体放置其中心位置, 实体需完全容纳髓内钉假体。将实体与髓内钉假体进行布尔运算, 即得到与髓内钉假体形状完全一致的型腔, 再将该实体沿经向中心位置分割, 得到左右对称的半型腔模具, 分别将左右两半模具的型腔面向外侧加厚 0.3-0.6 mm, 同时将原始的型腔面减去 0.3-0.6 mm 的壁厚。制作的成套模具作为手术器械可以反复长期使用。

1.4.2 扩髓清创 采用单纯腰麻或联合硬膜外麻醉或全身麻醉, 麻醉成功后, 患者取仰卧位。①髓内钉固定组: 取出髓内钉后对存在感染的骨折端以及交锁螺钉处的软组织瘢痕、肉芽组织和死骨彻底清除, 有窦道和软组织脓肿者, 对感染累及的软组织切除; 对于局灶型或弥散型感染的患者, 对感染、坏死的骨质做局部切除; 使用软钻扩髓去除髓腔内坏死及炎性组织, 扩髓钻头直径需大于原髓内钉直径 1.0-2.0 mm 或直至有新鲜出血。髓内感染和坏死组织送病理检查以明确诊断, 同时进行细菌培养 + 药敏试验明确致病菌、指导术后用药。术中一边扩髓, 一边用高压脉冲冲洗枪经由髓内钉钉道及骨折端 (骨窦道) 反复冲洗髓腔, 冲洗液为 6 L 生理盐水和碘伏混合液。②非髓内钉固定或无固定组: 感染断端或局灶型感染处切开, 窦道和感染的软组织一并切除, 其他过程同前; 按照股骨或胫骨标准髓内钉固定操作步骤开口扩髓后, 生理盐水和碘伏混合液反复冲洗。

1.4.3 抗生素骨水泥髓内钉制作 清创扩髓完成后, 重新进行术区消毒, 更换无菌单, 并使用新的手术器械。对术前培养结果为革兰阳性菌的感染者, 按照每 40 g 聚甲基丙烯酸甲酯 (自身含 0.5 g 庆大霉素, 由德国 Heraeus 医疗有限公司生产) 中加入 2 g 盐酸万古霉素的混合; 培养结果为革兰阴性菌的感染者, 用 40 g 骨水泥与 2 g 亚胺培南充分混合; 对于没有窦道形成或者细菌培养阴性患者, 将 40 g 骨水泥同时与 1 g 万古霉素和 1 g 亚胺培南混合。采用消毒模具制作抗生素骨水泥髓内钉。术中使用的模具内径均较最粗的扩髓钻头直径小 1.0-2.0 mm, 便于骨水泥髓内钉顺利插入髓腔。当骨水泥呈软面团状时, 分别将其注入两半模具 (油纱条涂抹后) 内, 一侧模具内放入 1 枚预弯的直径 2.5 mm 钛弹性髓内钉, 头尾端均露出; 闭合并且按压模具, 直至骨水泥完全变硬, 打开模具取出骨水泥髓内钉, 去除髓内钉两侧多余的骨水泥, 使之更加光滑。将髓内钉顶端的弹针折弯, 方便取出。见图 1。

表 2 | 骨感染 16 例患者治疗情况

Table 2 | Treatment of 16 patients with bone infection

病例	致病菌	术前用药情况	植入物	术后用药情况	后续治疗	水泥钉时间 (月)	住院时间 (d)	医疗费 (万元)	随访 (月)	结果
1	MRSA	头孢曲松钠 + 左氧氟沙星 /2 周	R+ 外固定架	左氧氟沙星 /3 周	-	24	53	4.90	24	NR/U
2	N	头孢呋辛钠 /1 周	R	未用	-	9 ^a	11	1.98	12	NR
3	SA	头孢呋辛钠 /2 周	R+C	头孢呋辛钠 /1 周	骨牵引, 感染复发 更换抗生素水泥钉	14	23	7.59	14	NR/U
4	PA	左氧氟沙星 /2 周	R+C	左氧氟沙星 /1 周	-	18	22	3.73	18	NR/U
5	N	左氧氟沙星 /2 周	R	左氧氟沙星 /1 周	-	9 ^a	28	3.66	12	NR
6	N	左氧氟沙星 /2 周	R	左氧氟沙星 /2 周	-	15	34	4.22	15	NR
7	SA	青霉素 /1 周	R	青霉素 /1 周	-	12	17	0.60	12	NR
8	N	未用	R+S+C	未用	-	23	36	4.74	23	NR/U
9	SA+B	左氧氟沙星 /2 周	R	左氧氟沙星 /2 周	-	10 ^a	29	3.60	12	NR/U
10	EIEC+SH	头孢呋辛钠 /2 周	R+S+C	头孢呋辛钠 /1 周	软组织复发清创术	20	34	5.15	20	NR/U
11	EF	万古霉素 /10 d	R	未用	-	24	25	4.94	24	NR
12	SE+SS	未用	R	未用	-	16	9	4.28	16	NR
13	SE+SH	克林霉素 /1 周	R	未用	-	12 ^a	12	2.53	12	NR
14	N	左氧氟沙星 + 阿米卡星 /2 周	R+C	未用	感染复发更换抗生素水泥钉	12	37	4.83	16	NR
15	MRSA	头孢呋辛钠 /2 周	R+C	头孢呋辛钠 /2 周	-	8 ^a	44	2.91	12	NR
16	N	未用	R	未用	-	6 ^a	7	2.12	12	NR
平均数						26.3	3.86	15.9		

表注: MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; SA 为金黄色葡萄球菌; PA 为铜绿假单胞菌; SA+B 为金黄色葡萄球菌和鲍曼不动杆菌混合感染; EIEC+SH 为大肠埃希菌和溶血葡萄球菌混合感染; EF 为屎肠球菌; SE+SS 为表皮葡萄球菌和松鼠葡萄球菌混合感染; SE+SH 为表皮葡萄球菌和溶血葡萄球菌混合感染; N 为未培养出细菌。R 为抗生素骨水泥髓内钉; S 为钢板; C 为抗生素骨水泥片; a 为已取出水泥钉; NR 为感染无复发; U 为骨折愈合。- 表示未治疗



图注: 图 A 为 3D 打印的胫骨、股骨及股骨上段髓内钉模具; 2.5 mm 钛弹性髓内钉, 聚甲基丙烯酸甲酯 40 g(1 袋), 2 g 万古霉素和 / 或亚胺培南, 骨水泥枪和搅拌器; B 为制作方法: 将抗生素和聚甲基丙烯酸甲酯搅拌均匀后倒入搅拌器中, 倒入溶媒搅拌成黏稠状; 用骨水泥枪注入两半模具 (油纱条涂抹后) 内, 一侧模具内放入 1 枚预弯的钛弹性髓内钉, 头尾端露在模具外; 将两半模具闭合, 待骨水泥较硬后, 打开模具, 取出骨水泥钉, 将钉两侧对接处的多余骨水泥去除; 将弹针顶端弯成半环状, 股骨及胫骨抗生素骨水泥髓内钉制作完成

图 1 | 抗生素骨水泥髓内钉

Figure 1 | Antibiotic bone cement intramedullary nail

1.4.4 抗生素骨水泥髓内钉植入 所有病例因无局部软组织缺损, 故感染灶或窦道清创后缝合并负压引流; 骨折髓内钉固定术后感染者清创拆除内固定, 扩髓、冲洗、抗生素骨水泥髓内钉植入治疗; 1 例病理性骨折和 1 例骨折未愈合者植入抗生素骨水泥髓内钉后使用皮质钢板固定, 抗生素骨水泥覆盖钢板; 1 例股骨骨折未愈合者同时使用外固定架固定; 1 例股骨转子骨折 (内固定术后 2 周) 经股骨头克氏针固定, 术后骨牵引。骨折未愈合病例未进行二期手术。2 例骨折未愈合者和 2 例骨折愈合清创后骨缺损者, 髓腔内植入抗生素骨水泥髓内钉后, 分别在骨折处植入抗生素骨水泥珠, 骨缺损处填充抗生素骨水泥。

1.4.5 术后处理 根据术前及术中细菌培养 + 药敏试验结果术后给予敏感抗生素治疗。术中标本细菌培养结果及药敏试验与术前不一致时, 分析原因并根据药敏试验结果更换敏感抗生素, 必要时联合用药。术前细菌培养结果阴性者, 静滴左氧氟沙星并口服利福平治疗, 待术中培养结果回报后调整抗生素。所有患者术后静滴抗生素一两周后改成口服两三周。术后每 4 周复查一次血沉、C-反应蛋白及降钙素原, 直至接近或完全正常; 如感染指标无明显降低甚至有所升高, 考虑感染复发, 必要时需再次扩髓清创治疗, 并更换抗生素骨水泥髓内钉; 对骨折未愈合者, 术后每 4 周复查一次 X 射线片, 直到骨折完全愈合。肢体在非负重的情况下进行必要的功能锻炼。

1.4.6 疗效评价指标 截至目前, 针对髓内骨感染的疗效评价尚无统一、明确的标准。该研究参考张彦龙等^[33]报道的评价标准, 末次随访时根据临床、血液学参数和放射学判断感染控制和骨愈合。具体评价指标有: 全身状况 (发热)、局部情况 (红、肿、热、痛, 窦道形成)、感染指标 (血沉及 C-反应蛋白、降钙素原)、X 射线片 (观察骨愈合情况)。如果末次随访时, 患者无全身炎症反应, 切口愈合良好, 无红、肿、热、痛等炎症表现, 血沉、C-反应蛋白、降钙素原指标均正常, 则表示感染未复发, 证明治疗效果良好。如末次随访时, 患者出现发热, 原有窦道再次形成或出现红肿热痛等炎症反应, 同时血沉、C-反应蛋白及降钙素原等感染指标出现异常升高, 就提示感染复发, 治疗失败, 需要再次手术。

2 结果 Results

2.1 试验流程图 见图 2。

2.2 一般结果 14 例股骨和胫骨骨折患者内固定术后骨感染以及 2 例股骨慢性骨髓炎患者均顺利完成手术, 手术时间 40-120 min; 术中失血量 50-400 mL。1 例股骨陈旧骨折外固定

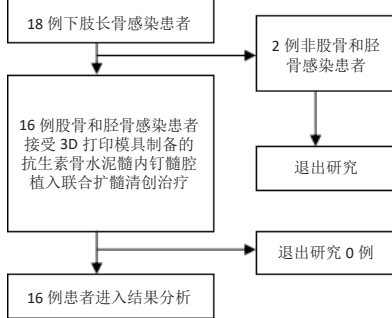


图2 | 3D打印模具制备的抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入联合扩髓清创治疗下肢长骨感染的试验流程

Figure 2 | Experimental procedure of antibiotic bone cement intramedullary nail implantation combined with medullary debridement in the treatment of lower extremity long bone infection prepared by 3D printed mold

架固定后2个月拆除,6个月骨折愈合;1例股骨新鲜骨折术后骨牵引,10个月骨折畸形愈合。16例患者住院时间7-53个月,平均(26.3±13.1)个月;医疗费用0.6-4.94万元,平均(3.86±1.63)万元。术后均获得随访,随访时间12-24个月,平均(15.9±4.7)个月。抗生素骨水泥髓内钉植入时间6-24个月(至随访),6例患者已取出。

2.3 髓内感染细菌培养情况及治疗 术前切口感染或窦道处细菌培养阳性10例,细菌培养阴性6例,见表2。13例患者入院后根据经验治疗给予头孢类或青霉素药物,之后根据术前细菌培养及药敏结果改为头孢类抗生素或左氧氟沙星治疗。4例患者术前、术后经多次培养结果为阴性,但红细胞沉降率及C-反应蛋白或降钙素原升高,病理结果为急慢性炎症者均应用头孢类和左氧氟沙星。2例培养结果阴性者术前术后均未静脉滴注抗生素。

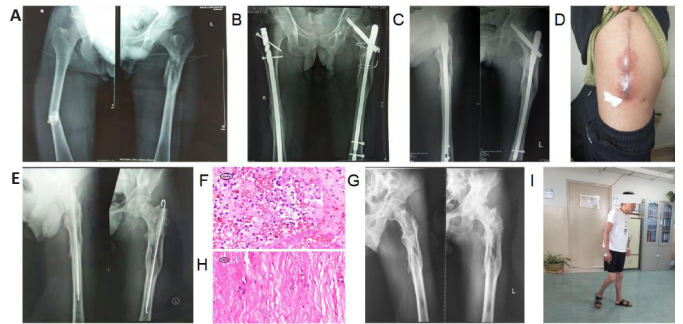
2.4 感染及炎症指标变化情况 5例患者术前白细胞、血沉、C-反应蛋白均高于正常值,4例患者术前降钙素原高于正常值,均在术后2-6周恢复正常至水平。另有8例患者术前仅血沉和/或C-反应蛋白高于正常值,术后2-4周后异常指标逐渐恢复正常。

2.5 髓内感染控制情况 10例骨折髓内钉固定术后感染患者采用局部清创取内固定,并扩髓清创、冲洗、抗生素骨水泥髓内钉植入治疗,9例感染得到控制,其中3例已去除抗生素骨水泥髓内钉,至随访(12-24个月)时感染无复发,3例骨折均愈合,见图3。

1例(病例3)股骨转子骨折内固定术后2周切口感染者,术中清创去除髓内钉,植入抗生素骨水泥髓内钉后骨折无法固定,经转子至股骨头克氏针固定,术后骨牵引,3个月感染复发,再次更换亚胺培南抗生素骨水泥髓内钉治疗后感染控制,随访14个月无复发,骨折畸形愈合,患肢短缩2cm,走路多时髋部疼痛。

1例胫骨陈旧性骨折慢性骨髓炎多次清创患者(病例14)治疗情况,见图4。

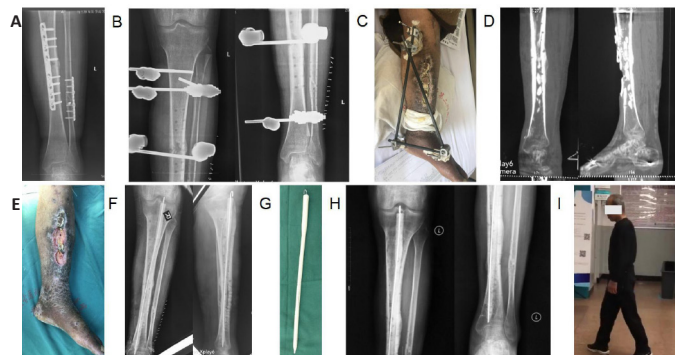
1例大腿软组织感染伴病理性骨折患者(病例10)诊断治疗情况,见图5。



图注:图A为股骨正侧位X射线片示右股骨中段,左股骨上段骨折;B为左股骨上段骨折髓内钉固定术后正侧位X射线片;C为左股骨上段骨折髓内钉固定术后9个月正侧位X射线片;D为左大腿外侧中段局部红肿伴有窦道流脓;E为取出髓内钉,扩髓清创冲洗后,髓腔内植入抗生素骨水泥髓内钉术后左股骨正侧位X射线片;F为髓腔内组织学检查显示髓腔组织伴坏死和急性炎症、肉芽组织;G为术后12个月取出骨水泥髓内钉后股骨正侧位X射线片;H为取骨水泥钉后髓腔内组织学检查显示良性纤维脂肪和滑膜组织,未见中性粒细胞增加;I为正常行走外观

图3 | 患者男(病例2),32岁,双侧股骨中上段骨折髓内钉固定术后9个月,左大腿红肿、窦道形成半年

Figure 3 | A 32-year-old male patient (case 2) presented with redness, swelling and sinus tract formation in the left thigh for 9 months after intramedullary nailing of bilateral middle and upper femur fractures



图注:图A为左胫骨正位X射线片示中段骨折内固定术后;B为左胫骨中段骨折钢板内固定术后5个月感染取出内固定物、清创冲洗、外固定架固定;C为左小腿外观;D为二次手术后2个月,清创、抗生素骨水泥髓内钉植入;E为首次手术后13个月,感染仍未控制,小腿外观;F为软组织清创,胫骨扩髓清创冲洗后,髓腔内植入抗生素骨水泥髓内钉;G为抗生素骨水泥髓内钉;H为此次手术后3个月左胫骨正位X射线片;I为术后3个月自由行走

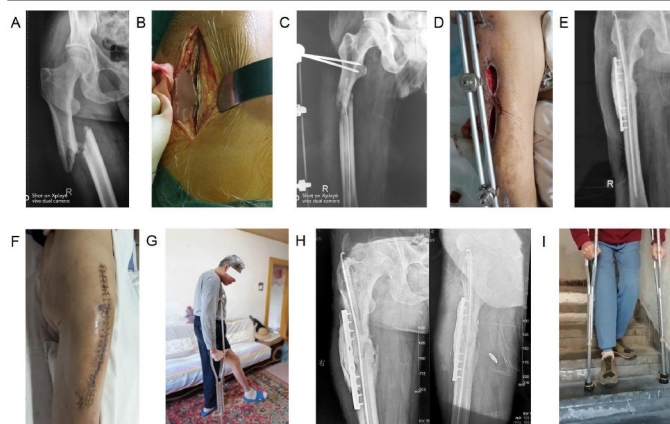
图4 | 患者男(病例14),53岁,左胫骨中段骨折钢板内固定术后3个月,左小腿红肿、破溃、钢板外露

Figure 4 | A 53-year-old male patient (case 14) presented with redness, swelling, ulceration and plate exposure in his left calf 3 months after plate internal fixation for a fracture of the middle tibia

所有病例至末次随访时感染均无复发,无并发症,4例骨折患者未进行二期手术,骨折愈合。

1例患者(病例4)膝关节活动范围50°,患者受伤累及下肢多发骨折伴有大腿骨筋膜室综合征,经历多次手术,膝关节一直僵硬。此次治疗后膝关节活动范围有所改善。

6例已取出骨水泥钉患者在取钉时获得的髓内组织细菌培养和组织学检查均为阴性。



图注：图 A 为右股骨正侧位 X 射线片示上段骨折；B、C 为首次手术：切开筋膜层，大量灰褐色浓汁溢出，彻底清除肌肉间隙和股骨上段周围脓液，约 1 000 mL，反复冲洗，因出现感染性休克，将抗生素棒置入髓腔内，外固定架固定终止手术；D 为切口换药见肉芽新鲜行二次手术；E 为清除股骨折端外侧病变皮质，扩髓清创冲洗，骨折复位髓腔内植入抗生素骨水泥髓内钉，皮质钢板固定，抗生素骨水泥覆盖钢板；F 为切口愈合良好；G 为术后半年扶双拐行走；H 为术后 12 个月右股骨正位 X 射线片显示骨折愈合；I 为扶拐上下楼外观照

图 5 | 患者男 (病例 10)，58 岁，右大腿上段疼痛 20 余天，外伤后畸形活动受限半小时入院，右大腿化脓性感染并股骨干病理性骨折

Figure 5 | A 58-year-old male patient (case 10) with pain in the upper right thigh for more than 20 days was admitted to the hospital with limited movement of post-traumatic deformity for half an hour, presenting suppurative infection of the right thigh and pathological fracture of the femoral shaft

3 讨论 Discussion

3.1 下肢长骨髓腔内感染的治疗 控制骨感染的主要手段是对窦道和坏死组织及髓腔内进行清创，以及全身和局部使用抗生素^[5]。手术方法包括彻底清创、去除植入物、冲洗、将含抗生素的聚甲基丙烯酸甲酯 (骨水泥) 链珠或聚甲基丙烯酸甲酯涂层的棒或钉植入髓腔内填充死腔，使局部持续释放高浓度的抗生素，并具有机械稳定性^[35]。骨水泥是目前应用最好的抗生素载体，因其可根据需要制成珠、垫片、涂层或棒等不同形状成为抗感染最广泛使用的材料。

髓腔内植入骨水泥链珠治疗骨感染存在一定的缺陷：

①链珠植入后的两三周，就会有肉芽组织长入珠粒之间，珠粒进而会被增生的纤维组织包裹，影响抗生素的释放，同时造成取出困难，且链珠放置时间越长，取出就越困难，因此需要在术后 2 周内将链珠取出，而此时其内部的抗生素还没有得到充分的释放；②对于骨折尚未愈合的患者，取出原有内置物后骨折端稳定性丢失，植入的链珠却无法提供足够的支撑，而骨折端的稳定性对控制感染和骨折愈合都是最基本的要求；③链珠制作繁琐，植入和取出困难。PALEY 等^[16]在 2002 年报道用含抗生素的骨水泥棒代替链珠植入髓腔内治疗髓内钉术后感染，抗生素骨水泥棒在提供固定的同时，有助于消除死腔和根除感染。此后抗生素骨水泥棒或钉的作用受到了越来越多的关注^[11, 16, 18-33]。已有许多报道描述了抗生素骨水泥棒或钉的制备技术，通常使用硅胶胸管作为模具手工轧制，也有研究使用手工滚动技术制备，抗生素骨水泥棒

内置导丝、Ender 钉、克氏针等^[14, 16, 18-28]。然而在使用这些植入物时发现骨水泥棒断裂等问题。THONSE 和 CONWAY^[29]报道了应用抗生素骨水泥涂层髓内钉治疗长骨骨感染，成功率为 95%，其作用与棒类似，提供更强的机械支撑和稳定。但是在需要更换钉的病例中，20% 的患者在插入和取钉时发生水泥涂层脱落难以取出骨水泥，且制备技术过程繁琐、耗时，加之抗生素骨水泥涂层很薄 (1.0-2.0 mm)，有限的抗生素不能很好地控制髓腔内感染。目前在制作抗生素钉 (棒) 的技术上有很大的差异，已有许多报道描述了制备技术，见表 3。由于抗生素骨水泥棒或钉在其制备的技术难度、术中操作以及复查感染时 MRI 伪影的存在等很多问题，应用仍然受到限制。

该研究介绍了一种利用 3D 技术打印模具制作的抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨髓腔内感染的方法和操作技术，应用此技术治疗下肢长骨骨感染 16 例，其中 14 例骨折内外固定术后感染者在随访期内无复发；1 例股骨转子骨折内固定术后感染和 1 例胫骨骨折后慢性骨髓炎者，经 2 次抗生素骨水泥髓内钉治疗后感染得到控制。多数文献报道对于骨折未愈合感染者经抗生素骨水泥棒或钉旷置治疗后需二次内固定手术。该研究中 1 例大腿软组织感染伴病理性骨折和 1 例胫骨骨折内固定术后感染经多次手术治疗感染未能控制的骨不连患者，骨折复位抗生素骨水泥髓内钉髓腔内旷置，皮质钢板固定，抗生素骨水泥覆盖钢板，感染无复发，未进行二期手术骨折愈合。该研究结果表明抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨髓腔内感染是有效的方法。6 例已取出骨水泥钉患者在取钉时获得的髓内组织细菌培养和组织学检查均为阴性。

3.2 治疗过程中的注意事项 采用扩髓清创联合抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入治疗下肢长骨髓腔内感染时应注意以下几点：①彻底清创，包括所有坏死、无血供的骨和软组织；冲洗时，生理盐水应低压冲洗，避免因高压冲洗使细菌定植深部软组织和骨骼。②加入骨水泥中的抗生素选择和混入比例：多数研究报道按每 40 g 聚甲基丙烯酸甲酯粉中加入 2 g 万古霉素和 2 g 庆大霉素的配比制作骨水泥棒。较高的混合比例会明显改变凝固时间，影响抗生素骨水泥髓内钉的制作。联合应用 2 种抗生素时，骨水泥释放抗生素的浓度要大于单一一种抗生素^[36]。该研究中 10 例患者细菌培养阳性，对万古霉素和 / 或庆大霉素均敏感，一次抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入感染得到控制。1 例细菌培养为大肠埃希菌和溶血葡萄球菌混合感染者，1 例多次细菌培养阴性患者首次应用万古霉素抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入感染未能控制，考虑感染细菌主要为革兰阴性菌，再次更换亚胺培南抗生素骨水泥髓内钉髓腔植入，感染得到控制。③抗生素骨水泥髓内钉制作中用油纱条涂抹模具槽便于取出水泥钉，钛弹性髓内针预弯成模具内抗生素骨水泥髓内钉相应角度，将弹针带弯头端对应水泥钉头端，尾端弯成半环状便于后期取出抗生素骨水泥髓内钉。④虽然局部抗生素使用大多是安全的，但某些患者存在局部和全身毒性的风险 (如肾毒性)，应考虑抗生素使用的总剂量和预期的局部浓度以及术前患者的基础疾病情况。

表 3 | 文献报道的抗生素水泥棒(钉)治疗长骨骨感染病例系列研究
Table 3 | Case studies of antibiotic cement rod (nail) in the treatment of long bone infection reported in articles

第一作者	发表时间	例数	部位	平均年龄 (范围)/岁	随访 (范围)/月	棒(钉)制作		抗生素 / 40 g 聚甲基丙烯酸甲酯	结果
						方法	内置物		
PALEY ^[16]	2002	8	股骨(6例), 胫骨(2例)	30(8-70)	41(32-48)	硅胶胸管	3 mm 导丝	1.2 g 妥布霉素, 2 g 万古霉素	0% 复发, 10% 棒断裂
QIANG ^[18]	2007	19	股骨(5例), 胫骨(14例)	38(22-78)	16(6-28)	硅胶胸管	3 mm 导丝(波形)	2 g 万古霉素	0% 复发, 5% 并发症
SANCINETO ^[6]	2008	18	股骨(4例), 胫骨(14例)	37(18-52)	12(10-54)	硅胶胸管	Ender 钉	4 g 万古霉素	6% 复发, 6% 水泥钉拔出困难
BHADRA ^[19]	2009	30	下肢(30例)	47(20-79)	26(4-40)	硅胶胸管	3.5 mm Ender 钉	1.2 g 妥布霉素, 1 g 万古霉素	-
王上增 ^[28]	2011	12	股骨(5例), 胫骨(7例)	40.2(26-53)	34(24-48)	手工	克氏针	2 g 万古霉素	0% 复发, 0% 并发症
SELHI ^[20]	2012	15	股骨(8例), 胫骨(7例)	38.5 (18-54)	-	硅胶胸管	Kuntscher 钉(11), 钢丝 或克氏针(4), 髓内钉(1)	4 g 万古霉素, 0.5 g 庆大霉素	31% 复发, 0% 并发症
WASKO ^[21]	2013	10	胫骨(10例)	42 (20-59)	72 (60-84)	硅胶胸管	钢丝	2 g 庆大霉素	0% 复发, 0% 并发症
KANAKARIS ^[11]	2014	24	股骨(14例), 胫骨(10例)	47 (17-75)	19 (8-36)	硅胶胸管	导丝	0.5 g 庆大霉素, 2 g 万古霉素, 抗真菌药	4% 复发; 5% 水泥钉未能拔出
REILLY ^[24]	2016	41	胫骨(41例)	41 (15-78)	20 (6-76)	硅胶胸管	螺纹 Ilizarov 杆或导丝	1-4 g 抗生素	24% 复发
CHO ^[25]	2018	40	股骨(12例), 胫骨(28例)	49.6 (19-81)	-	硅胶胸管	单或双铰链螺纹 Ilizarov 杆	4 g 万古霉素; 4 g 妥布霉素	0% 复发, 0% 并发症
张彦龙 ^[33]	2018	2	股骨(1例), 胫骨(1例)	-	-	金属合页模具	3.5 mm 克氏针	4 g 万古霉素	0% 复发
薛德挺 ^[26]	2018	13	股骨(4例), 胫骨(9例)	-	31.9(6-48)	硅胶胸管	3.5 mm 克氏针钢丝缠绕	4 g 万古霉素 / G ⁺ ; 1.2 g 妥布 霉素 / G ⁻ ; 4 g 万古霉素 +1.2 g 妥布霉素 / 培养阴性	0% 复发
FINELLI ^[27]	2019	22	股骨(7例), 胫骨(15例)	36.05±12.00	24	硅胶胸管	3 mm 导丝	2 g 万古霉素	4.5% 复发
THONSE ^[29]	2007	11	股骨(7例), 胫骨(4例)	-	-	金属模具	髓内钉(IM 钉)	1 g 万古霉素 +3.6 g 妥布霉素	0% 复发; 取钉时水泥涂层脱落
THONSE ^[30]	2008	16	股骨(9例), 胫骨(7例)	-	-	金属模具	髓内钉(IM 钉)	1 g 万古霉素 +3.6 g 妥布霉素	取钉时水泥涂层脱落
THONSE ^[30]	2008	8	股骨(4例), 胫骨(4例)	-	-	硅胶胸管	髓内钉(IM 钉)	1 g 万古霉素 +3.6 g 妥布霉素	取钉时水泥涂层脱落
SHYAM ^[32]	2009	25	股骨(23例), 胫骨(2例)	33 (21-58)	29 (18-40)	手工	髓内钉(IM 钉)	2 g 万古霉素 +2 g 庆大霉素	5 例大段骨缺损感染未控制
CONWAY ^[17]	2014	43	股骨(18例), 胫骨(25例)	37.2(15-74)	34(12-122)	金属模具	髓内钉(IM 钉)	1 g 万古霉素 +3.6 g 妥布霉素	30% 复发; 11.6% 并发症; 20% 取钉时水泥涂层脱落
此研究	2023	16	股骨(10例), 胫骨(6例)	49.5(24-81)	16.6(12-24)	3D 打印模具	钛弹性髓内针	2 g 万古霉素或 2 g 亚胺培南	0% 复发, 0% 并发症

表注: “-”为未提及; G⁺为革兰阳性菌, G⁻为革兰阴性菌

3.3 3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉治疗下肢长骨髓内感染的优势 该研究着重于 3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉的外科技术、临床应用及疗效。①该方法应用抗生素钉(棒)治疗骨感染时,钉(棒)制备技术操作简单,文献报道钉(棒)制作时间 1.0-2.0 h,而该研究中骨水泥钉制作仅需 20 min,待患者清创冲洗后既可植入,相比其他如抗生素骨水泥链珠和手工轧制骨水泥棒等方法明显缩短手术时间。②由于手术时间缩短,减少了术中出血,该研究平均术中出血约 150 mL。③显著降低医疗费用,该研究中平均医疗费用约为 38 600 元。来自南方医科大学南方医院创伤骨科的一项研究对近 3 年来在该院住院治疗的 278 例创伤后骨髓炎患者住院费用进行了比较,从中可以看到骨折术后发生感染患者的住院费用是未感染患者的 4.8 倍,平均约为 73 500 元^[37]。④与文献报道比较,感染复发率显著降低,没有发生棒断裂、水泥钉拔出困难以及骨水泥脱落等并发症。

3.4 选择 3D 打印模具制备抗生素骨水泥髓内钉的原因及研究局限性 ①采用 3D 打印技术制作的模具制备抗生素骨水泥髓内钉适合于绝大多数患者,但由于骨折的复杂性以及感染对骨折愈合的影响,很多骨折术后感染的患者都出现了髓腔的畸形。对于这类患者,固定型号的抗生素骨水泥髓内钉存

在植入困难且无法匹配的情况,这就需要通过 3D 打印技术个性化制作抗生素骨水泥髓内钉进行治疗,这类复杂情况也将是下一步研究的重点。②该研究入选的病例是无软组织和骨缺损患者,有一定的主观性,未来需要进行大量患者的对照前瞻性试验或多中心研究来验证这项技术的有效性。③该研究中 10 例患者骨折髓内钉固定、1 例患者外固定术后和 3 例患者钢板内固定感染,2 例患者慢性骨髓炎,这些感染的病理机制不同,尽管均采取了抗生素骨水泥髓内钉植入治疗,感染得到控制,由于病例数少,其适应证同样需要对照前瞻性试验或多中心研究、长时间的观察结果以确定其疗效。④由于抗生素骨水泥髓内钉没有足够的强度,对于骨折未愈合早期患者需辅助外固定、石膏、骨牵引等固定方法,后期可以改进抗生素骨水泥髓内钉中置入材料,如碳纤维棒、转子部骨折增加锁定等措施。

根据现有病例的治疗效果以及与国内外相关治疗研究的横向比较,通过 3D 打印技术制作的模具制备抗生素骨水泥髓内钉较其他方法制作的抗生素骨水泥植入物更具有优势,抗生素骨水泥髓内钉对于髓内感染的治疗效果也更加明显,也进一步证明,扩髓清创联合抗生素骨水泥髓内钉是治疗下肢长骨髓内感染的有效方法。未来的适应证将囊括其他长骨骨折的感染和各类长骨急、慢性骨髓炎的治疗。

作者贡献: 赵伟负责试验实施、论文撰写, 冯卫负责试验数据分析处理, 杨铁翼负责指标检测, 郭世炳负责数据和文章的校对, 郭世炳负责实验设计。

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。

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。

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。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。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] METSEMAKERS WJ, EMANUEL N, COHEN O, et al. A doxycycline-loaded polymer-lipid encapsulation matrix coating for the prevention of implant-related osteomyelitis due to doxycycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Control Release*. 2015; 209:47-56.
- [2] YOUNG S, LIE SA, HALLAN G, et al. Risk factors for infection after 46,113 intramedullary nail operations in low- and middle-income countries. *World J Surg*. 2013;37(2):349-355.
- [3] DOSHI P, GOPALAN H, SPRAGUE S, et al. Incidence of infection following internal fixation of open and closed tibia fractures in India (INFINITI): a multi-centre observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):156.
- [4] MAKRIDIS KG, TOSOUNIDIS T, GIANNODIS PV. Management of infection after intramedullary nailing of long bone fractures: treatment protocols and outcomes. *Open Orthop J*. 2013;7:219-226.
- [5] HAKE ME, OH JK, KIM JW, et al. Difficulties and challenges to diagnose and treat post-traumatic long bone osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015;25(1):1-3.
- [6] SANCINETO CF, BARLA JD. Treatment of long bone osteomyelitis with a mechanically stable intramedullary antibiotic dispenser: nineteen consecutive cases with a minimum of 12 months follow-up. *J Trauma*. 2008;65(6):1416-1420.
- [7] SANDERS J, MAUFFREY C. Long bone osteomyelitis in adults: fundamental concepts and current techniques. *Orthopedics*. 2013; 36(5):368-375.
- [8] LIDGREN L, TÖRHOLM C. Intramedullary reaming in chronic diaphyseal osteomyelitis: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(151): 215-221.
- [9] ZALAVRAS CG, SINGH A, PATZAKIS MJ. Novel technique for medullary canal débridement in tibia and femur osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:31-34.
- [10] TOSOUNIDIS TH, CALORI GM, GIANNODIS PV. The use of Reamer-irrigator-aspirator in the management of long bone osteomyelitis: an update. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(4):417-423.
- [11] KANAKARIS N, GUDIPATI S, TOSOUNIDIS T, et al. The treatment of intramedullary osteomyelitis of the femur and tibia using the Reamer-Irrigator-Aspirator system and antibiotic cement rods. *Bone Joint J*. 2014;96-B(6):783-788.
- [12] ZIMMERLI W, SENDI P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*. 2017; 125(4):353-364.
- [13] ARCIOLA CR, CAMPOCCIA D, MONTANARO L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(7):397-409.
- [14] 郑强, 潘志军, 李杭, 等. 抗生素骨水泥棒治疗交锁钉术后髓内感染 [J]. *中华创伤杂志*, 2007,23(4):265-267.
- [15] KLEMM K, HENRY SL, SELIGSON D. The treatment of infection after interlocking nailing. *Techniques Orthop*.1988;3(3):54-61.
- [16] PALEY D, HERZENBERG JE. Intramedullary infections treated with antibiotic cement rods: preliminary results in nine cases. *J Orthop Trauma*. 2002;16(10):723-729.
- [17] CONWAY J, MANSOUR J, KOTZE K, et al. Antibiotic cement-coated rods: an effective treatment for infected long bones and prosthetic joint nonunions. *Bone Joint J*. 2014;96-B(10):1349-1354.
- [18] QIANG Z, JUN PZ, JIE XJ, et al. Use of antibiotic cement rod to treat intramedullary infection after nailing: preliminary study in 19 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127(10):945-951.
- [19] BHADRA AK, ROBERTS CS. Indications for antibiotic cement nails. *J Orthop Trauma*. 2009;23(5 Suppl):S26-30.
- [20] SELHI HS, MAHINDRA P, YAMIN M, et al. Outcome in patients with an infected nonunion of the long bones treated with a reinforced antibiotic bone cement rod. *J Orthop Trauma*. 2012;26(3):184-188.
- [21] WASKO MK, BORENS O. Antibiotic cement nail for the treatment of posttraumatic intramedullary infections of the tibia: midterm results in 10 cases. *Injury*. 2013;44(8):1057-1060.
- [22] WASKO MK, KAMINSKI R. Custom-Made Antibiotic Cement Nails in Orthopaedic Trauma: Review of Outcomes, New Approaches, and Perspectives. *Biomed Res Int*. 2015;2015:387186.
- [23] HAKE ME, YOUNG H, HAK DJ, et al. Local antibiotic therapy strategies in orthopaedic trauma: Practical tips and tricks and review of the literature. *Injury*. 2015;46(8):1447-1456.
- [24] REILLY RM, ROBERTSON T, O'TOOLE RV, et al. Are antibiotic nails effective in the treatment of infected tibial fractures? *Injury*. 2016; 47(12):2809-2815.
- [25] 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.
- [26] 薛德挺, 李杭, 潘志军, 等. 下肢长骨骨折髓内钉固定术后早期和迟发骨感染的处理 [J]. *中华骨科杂志*, 2018,38(9):556-562.
- [27] FINELLI CA, DOS REIS FB, FERNANDES HA, et al. Intramedullary reaming modality for management of postoperative long bone infection: a prospective randomized controlled trial in 44 patients. *Patient Saf Surg*. 2019;13:39.
- [28] 王上增. 抗生素骨水泥间置器治疗髓内钉固定术后骨髓炎合并骨不连 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2011,25(8):972-975.
- [29] THONSE R, CONWAY J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Orthop Trauma*. 2007;21(4):258-268.
- [30] THONSE R, CONWAY JD. Antibiotic cement-coated nails for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90 Suppl 4:163-174.
- [31] NOH JH, KOH SJ, LEE KH. Treatment of Proximal Femur Osteomyelitis Occurred after Proximal Femoral Nail Antirotation Fixation, with Antibiotic Cement-coated Tibia Intramedullary Nail: A Case Report. *Hip Pelvis*. 2018;30(1):45-52.
- [32] SHYAM AK, SANCHETI PK, PATEL SK, et al. Use of antibiotic cement-impregnated intramedullary nail in treatment of infected non-union of long bones. *Indian J Orthop*. 2009;43(4):396-402.
- [33] 张彦龙, 冯晨晨, 田书伟, 等. 扩髓清创联合抗生素骨水泥髓腔植入治疗髓内钉术后感染 [J]. *中华骨科杂志*, 2018,38(9):523-529.
- [34] CIERNY G 3RD, MADER JT, PENNINCK JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(414):7-24.
- [35] KIM JW, CUELLAR DO, HAO J, et al. Custom-made antibiotic cement nails: a comparative study of different fabrication techniques. *Injury*. 2014;45(8):1179-1184.
- [36] PENNER MJ, MASRI BA, DUNCAN CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty*. 1996;11(8):939-944.
- [37] JIANG N, WU HT, LIN QR, et al. Direct healthcare costs and utilization for inpatients with extremity post-traumatic osteomyelitis: a retrospective single-center observational study in Southern China. *Helsinki, Finland: 37th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society*, 2018.

(责任编辑: MZH, ZN, ZJP)