

骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况的文献分析

武丹威,毛璐,李静,张威*

北京积水潭医院 药学部,北京 100035

【摘要】目的 了解骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况。**方法** 检索PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer Link、Wiley Online Library、CNKI、万方数据库,收集植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况的研究,提取相关数据进行描述性统计分析,检索时限均从建库至2020年1月。**结果** 共检索到骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放研究17项,其中预防研究2项、治疗研究15项,包括骨感染和假体周围感染治疗。植入型抗菌药物缓释系统负载的抗菌药物多为万古霉素、庆大霉素。不同缓释系统抗菌药物释放度不同,人工骨术后第1天局部释放抗菌药物浓度最高,人工骨混入2 g万古霉素,平均局部释放浓度可达1488.33 $\mu\text{g/mL}$ 。在治疗骨感染研究中,9项研究涉及应用骨科植入型抗菌药物缓释系统的转归,最低治愈率为95.2%。**结论** 骨科植入型抗菌药物缓释系统局部抗菌药物释放度高,是治疗骨科相关感染的有效手段。

【关键词】 抗菌药物;缓释系统;局部释放;假体周围感染;骨感染

【中图分类号】 R944;R978.1;R68 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2020)06-0068-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.013

Literature analysis of antibiotic elution from local antibiotic delivery systems

WU Dan-wei, MAO Lu, LI Jing, ZHANG Wei*

Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

【Abstract】 Objective To understand the clinical characteristics of antibiotic elution from local antibiotic delivery systems. **Methods** PubMed, Elsevier Science Direct, Embase, Springer Link, Wiley Online Library, CNKI, Wanfang Data (to January 2020) were searched for the research of antibiotic elution from local antibiotic delivery systems. Data related to antibiotic elution from local antibiotic delivery systems were analyzed and descripted. **Results** A total of seventeen research involved in antibiotic elution from local antibiotic delivery systems, two of them for prevention, and fifteen for treatment, including bone infections and periprosthetic infections. Vancomycin and gentamicin were the most loaded antibiotics in the local antibiotic delivery systems. Different kinds of antibiotics elution result from different local antibiotic delivery systems, artificial bone release the highest concentration of antibiotics after the first post-operative day, the antibiotic release concentration of the artificial bone with 2 g vancomycin can reach 1488.33 $\mu\text{g/mL}$. In the treatment of orthopedic infections, nine studies involved the outcome of local antibiotic delivery systems, with a minimum cure rate of 95.2%. **Conclusion** Antibiotic elution from local antibiotic delivery system is an effective method to treat orthopedic infection.

【Key words】 antibiotic; delivery systems; antibiotic elution; periprosthetic joint infection; bone infection

骨科相关感染是目前临床治疗难题之一,其主要原因在于骨骼的解剖特点和骨科植入物在手术中的应用为病原微生物的定植和感染创造了条件,而全身用抗菌药物很难在感染部位达到有效浓度,

基金项目:北京积水潭医院青年人才培养“学科新星”计划项目(项目编号:KKXX201821)

*通信作者:张威, E-mail: zhangwei133@sina.com

造成临床治疗效果不佳。因此如何提高局部抗菌药物的药物浓度是治疗与预防骨科感染的重要环节之一。

随着近年来生物相容性较好的无机材料和有机高分子材料技术的不断发展,为解决常规给药方式效率不高、长期大剂量用药不良反应多等问题,研究者开始借助缓释系统达到局部释药的目的^[1]。植入型抗菌药物缓释系统分为可降解型和非可降解型。非可降解型的抗菌药物缓释系统主要为聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(简称骨水泥);可降解型主要为移植骨、骨移植替代物、蛋白类材料等,目前广泛用于骨科领域^[2]。但对于在骨科领域抗菌药物缓释系统中抗菌药物的局部释放情况鲜有研究,因此本文通过查阅文献,检索相关研究进行分析,了解植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况及特点,以期为临床应用提供理论与实践基础。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集文献报道中关于植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况的研究,提取相关数据进行描述性统计分析。纳入标准:骨科感染中抗菌药物缓释系统局部释放的体内研究。排除标准:抗菌药物缓释系统体外研究;综述性文献中提到的病例、重复报道的病例及个案报道。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 计算机检索PubMed、Elsevier Science Direct、Embase、Springer Link、Wiley Online Library、CNKI、万方数据库,检索时限均从建库至2020年1月。以“局部释放”“引流液浓度”“假体周围感染”“‘骨感染’合并‘体内’”“antibiotic elution”“antibiotic release”“periprosthetic joint infection”“‘bone infection’合并‘in vivo’”为关键词进行检索。

1.2.2 分析方法 对符合入选标准的病例,由专人按自行设计的数据提取表提取以下信息:部位、应用植入型抗菌药物缓释系统的目的、纳入人数、缓释系统种类、抗菌药物品种及剂量、测量部位、测量时间、局部药代动力学、感染控制或预防情况,并对以上信息进行总结分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索到植入型抗菌药物缓释系统用于骨科感染治疗相关研究15项。其中治疗骨感染5项,治疗假体周围感染10项。在治疗研究方面,纳入患者人数最多56例,最少7例,中位数为18例。植入型抗菌药物缓释系统用于预防相关研究2项,纳入患者人数分别为10例和30例。所有研究均采用引流液进行抗菌药物浓度测定。具体结果见表1^[3-19]。

2.2 植入型抗菌药物缓释系统种类及所载抗菌药物品种、剂量及局部释放情况

2.2.1 骨科感染治疗 ①假体周围感染治疗:在假体周围感染的治疗中,应用骨水泥链珠作为缓释系统者均加入庆大霉素,其中1项联合加入了万古霉素。在Anagnostakos等^[3]研究中,术后第1天,庆大霉素平均浓度为116 $\mu\text{g/mL}$,万古霉素平均浓度为80 $\mu\text{g/mL}$ 。8项研究应用骨水泥间隔物,2项研究在研究骨水泥间隔物的同时也研究了骨水泥链珠。在骨水泥间隔物中最常混入的为万古霉素和庆大霉素。其中8项研究在骨水泥间隔物中放入2种抗菌药物,最常见组合为万古霉素联合庆大霉素。万古霉素放入比例为1~4 g/40 g骨水泥。庆大霉素放入比例为0.48~1 g/40 g骨水泥。在所有研究中,Hsieh等^[6]的研究中万古霉素的局部释放度最高。在庆大霉素释放度方面,Salvati等^[11]研究中在骨水泥间隔物中放入0.5 g庆大霉素,术后第1天引流液中平均药物浓度为14.9 $\mu\text{g/mL}$ 。②骨感染治疗:在骨感染治疗中,4项研究均应用硫酸钙人工骨,1项应用骨水泥。在应用骨水泥的研究中,4 g万古霉素放入骨水泥中,术后第1天万古霉素的平均浓度为295.9 $\mu\text{g/mL}$,术后第6天,平均浓度为172.16 $\mu\text{g/mL}$ ^[13]。在应用硫酸钙人工骨的研究中,抗菌药物均应用万古霉素,剂量为0.2~2 g,其中1项研究混入妥布霉素40 mg。万古霉素局部释放方面,毛璐等^[14]的研究中在人工骨中放入2 g万古霉素,术后第1天平均浓度为1488.33 $\mu\text{g/mL}$,术后第4天万古霉素平均浓度为1373.90 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.2 骨科感染预防 植入型抗菌药物缓释系统用于骨科感染预防的2项研究均采用骨水泥,1项研究

以3 g万古霉素放入40 g骨水泥中,另1项研究以0.5~1 g万古霉素联合0.5 g庆大霉素放入40 g骨水泥中。Chohfi等^[18]研究万古霉素局部释放规律,放入3 g万古霉素,术后6~24 h平均浓度为20 $\mu\text{g/mL}$,术后第4天万古霉素浓度为4 $\mu\text{g/mL}$ 。在研究庆大霉素局部释放规律方面,骨水泥中放入庆大霉素0.5 g,术后24 h,浓度为22~23 $\mu\text{g/mL}$ ^[19]。

2.3 骨科感染控制或预防情况

在骨科感染预防研究中,1项研究了预防的转归,所有患者经随访均未感染^[18]。在骨感染治疗研究中,2项研究提到了转归,感染均得到控制。在假体周围感染治疗研究中,6项研究提到患者转归,感染控制率最低为95.2%^[7]。

以上结果具体数据见表1。

表1 骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况

纳入研究	部位(例数)	目的	缓释系统种类(例数)	抗菌药物组成(例数)	局部药代动力学	感染控制或预防情况
Anagnosta-kos等 ^[3]	髋关节(28)	治疗	骨水泥间隔物(17)	(1 g G+4 g V)/80 g 骨水泥	术后第1天, $[G]_{\text{mean}}=21.1 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=37 \mu\text{g/mL}$;术后第7天($n=1$), $[G]=1.9 \mu\text{g/mL}$, $[V]=6.6 \mu\text{g/mL}$	未提及
			骨水泥链珠(11)	(0.5 g G+2 g V)/40 g 骨水泥	术后第1天, $[G]_{\text{mean}}=116 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=80 \mu\text{g/mL}$;术后第13天($n=1$), $[G]=3.7 \mu\text{g/mL}$, $[V]=23 \mu\text{g/mL}$	
Balato等 ^[4]	髋关节(10) 膝关节(8)	治疗	骨水泥间隔物	(2 g G+2 g C)/80 g 骨水泥	术后48 h, $[G]_{\text{mean}}=30.61\pm19.47 \mu\text{g/mL}$ 术后48 h, $[G]_{\text{mean}}=17.43\pm13.63 \mu\text{g/mL}$	100%
Minelli等 ^[5]	髋关节(5) 膝关节(6) 肩关节(1)	治疗	骨水泥间隔物	1.9% G, 1.9% G + 1.25% V 1.9% G + 1.25% V, 1.9% G + 2.5% V, 1.9% G + 5% V 1.9% G + 1.9% V	术后24 h, $[G]_{\text{mean}}=52.82 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=22.56 \mu\text{g/mL}$ 术后24 h, $[G]_{\text{mean}}=24.15 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=31.8 \mu\text{g/mL}$ 术后24 h($n=1$), $[G]=4.2 \mu\text{g/mL}$, $[V]=2.3 \mu\text{g/mL}$	100%
Hsieh等 ^[6]	髋关节(46)	治疗	骨水泥间隔物	(4 g V+4 g A)/40 g 骨水泥	术后第1天, $[V]_{\text{mean}}=1538 \mu\text{g/mL}$, $[A]_{\text{mean}}=1003.5 \mu\text{g/mL}$;术后第7天, $[V]_{\text{mean}}=571.9 \mu\text{g/mL}$, $[A]_{\text{mean}}=313.6 \mu\text{g/mL}$	97.8%
Hsieh等 ^[7]	髋关节(42)	治疗	骨水泥间隔物	0.48 g G/40 g 骨水泥(24) (0.48 g G+3 g V)/40 g 骨水泥(18)	术后第1天, $[G]_{\text{mean}}=58.3 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=485.5 \mu\text{g/mL}$;术后第7天, $[G]_{\text{mean}}=14.6 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}=76.1 \mu\text{g/mL}$	95.2%
Isiklar等 ^[8]	髋关节(10)	治疗	骨水泥间隔物	2 g V/40 g 骨水泥	术后第1天, $[V]_{\text{mean}}=57 \mu\text{g/mL}$	100%
Kelm等 ^[9]	髋关节(10)	治疗	骨水泥间隔物	1 g G + 4 g V/80 g 骨水泥	术后第1天, $[G]_{\text{mean}}>20 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}>40 \mu\text{g/mL}$;术后第7天, $[G]_{\text{mean}}>5 \mu\text{g/mL}$, $[V]_{\text{mean}}>7 \mu\text{g/mL}$	未提及
Regis等 ^[10]	髋关节(7)	治疗	骨水泥间隔物	(1 g G+1 g V)/40 g 骨水泥	术后24 h($n=1$), $[G]=15\sim90 \mu\text{g/mL}$, $[V]=13.8\sim40 \mu\text{g/mL}$	100%
Salvati等 ^[11]	关节(56)	治疗	骨水泥(38) 骨水泥链珠(18)	0.5 g G/40 g 骨水泥	术后第1天, $[G]_{\text{mean}}=14.9 \mu\text{g/mL}$ 术后第1天, $[G]_{\text{mean}}=36.9 \mu\text{g/mL}$	未提及
Kendoff等 ^[12]	髋关节(20)	治疗	骨水泥间隔物	(2 g V+0.5 g G)/40 g 骨水泥	术后0~6 h, $[V]_{\text{peak mean}}=8.23 \mu\text{g/mL}$, $[G]_{\text{peak mean}}=21.25 \mu\text{g/mL}$	100%

续表 1 骨科植入型抗菌药物缓释系统局部释放情况

纳入研究	部位(例数)	目的	缓释系统 种类(例数)	抗菌药物组成(例数)	局部药代动力学	感染控制 或预防 情况
毛璐等 ^[13]	股骨干(9) 胫腓骨(4) 髌关节(4) 尺桡骨(1) 踝关节(1) 跟骨(1)	治疗	骨水泥链珠	4 g V/40 g 骨水泥	术后第 1 天, $[V]_{\text{mean}}=295.90 \mu\text{g/mL}$; 术后第 6 天, $[V]_{\text{mean}}=172.16 \mu\text{g/mL}$	未提及
毛璐等 ^[14]	股骨干(6) 胫腓骨(5) 肱骨干(1) 髌关节(1)	治疗	硫酸钙人工 骨微球	2 g V/5 mL 人工骨	术后第 1 天, $[V]_{\text{mean}}=1488.33 \mu\text{g/mL}$; 术后第 4 天, $[V]_{\text{mean}}=1373.90 \mu\text{g/mL}$	未提及
张展等 ^[15]	股骨(2) 胫骨(6) 跟骨(1) 腓骨(1) 跖骨(1)	治疗	硫酸钙人工 骨微球	1 g V/5 mL 人工骨(10) 1 g V/1.5 mL 人工骨(1)	术后 1 ~ 14 d, $[V]_{\text{mean}}=177.84 \mu\text{g/mL}$; 术后 1 ~ 14 d, $[V]_{\text{mean}}=93.20 \mu\text{g/mL}$	100%
董宇等 ^[16]	跟骨(22)	治疗	硫酸钙人 工骨	40 mg T(5) 500 ~ 1000 mg V(10) 330 mg V(5) 200 mg V(2)	[T]: 术后 4 d 内爆发性溶出, 引流液中药物浓度急剧下降, 维持在 1 ~ 2 $\mu\text{g/mL}$ 至取样结束 [V]: 剂量 > 500 mg 的病例, 局部浓度普遍较高, 药物浓度-时间曲线呈不规则波动; 当剂量 $\leq 330 \text{ mg}$, 药物浓度-时间曲线明显达峰后, 持续下降维持稳态特征	未提及
Shen 等 ^[17]	胫腓骨(6) 跟骨(2) 胫骨(5) 踝(1)	治疗	硫酸钙人 工骨	1 g V(6) 0.5 g V(2) 0.33 g V(5) 0.2 g V(1)	术后 1 ~ 19 d, 1g V: $[V]_{\text{peak mean}}=465.6 \mu\text{g/mL}$; 0.5 g V: $[V]_{\text{peak mean}}=383.4 \mu\text{g/mL}$; 0.33 g V: $[V]_{\text{peak mean}}=294.3 \mu\text{g/mL}$, 0.2g V: $[V]_{\text{peak}}=195.9 \mu\text{g/mL}$	100%
Chohfi 等 ^[18]	髌关节(10)	预防	骨水泥	3 g V/40 g 骨水泥	术后 6 ~ 24 h, $[V]_{\text{mean}}=20 \mu\text{g/mL}$; 术后第 4 天 ($n=7$), $[V]_{\text{mean}}=4 \mu\text{g/mL}$	100%
张攀 ^[19]	膝关节(30)	预防	骨水泥	0.5 g V+0.5 g G/40 g 骨水泥(15) 1 g V+0.5 g G/40 g 骨水泥(15)	术后 24 h, $[V]_{\text{mean}}=12.4 \mu\text{g/mL}$, $[G]_{\text{mean}}=22 \mu\text{g/mL}$ 术后 24 h, $[V]_{\text{mean}}=12.7 \mu\text{g/mL}$, $[G]_{\text{mean}}=23 \mu\text{g/mL}$	未提及

注: V 表示万古霉素; G 表示庆大霉素; T 表示妥布霉素; A 表示氨基曲霉; C 表示克林霉素; $[G]_{\text{mean}}$ 表示庆大霉素局部平均浓度; $[G]_{\text{peak}}$ 表示庆大霉素局部峰浓度; $[G]_{\text{peak mean}}$ 表示庆大霉素局部平均峰浓度; $[V]_{\text{mean}}$ 表示万古霉素局部平均浓度; $[V]_{\text{peak}}$ 表示万古霉素局部峰浓度; $[V]_{\text{peak mean}}$ 表示万古霉素局部平均峰浓度; $[A]_{\text{mean}}$ 表示氨基曲霉局部平均浓度

3 讨论

3.1 骨科植入型缓释系统可负载抗菌药物

骨科植入型缓释系统所负载的抗菌药物最常用为万古霉素和庆大霉素。万古霉素通过抑制细菌细胞壁的合成, 具有杀菌作用, 另外还可以改变细菌细胞膜的通透性, 阻碍细菌 RNA 合成。其局部应用在

骨科感染领域具有重要意义, 主要是基于其对于革兰氏阳性球菌的活性, 尤其是对于葡萄球菌具有良好的杀菌作用。而庆大霉素通过抑制蛋白质合成达到杀菌作用。在美国食品药品监督管理局批准的抗菌药物骨水泥产品中, 多种产品含有氨基糖苷类抗菌药物, Simplex P 含 1 g 妥布霉素、Palacos® G 含 0.85 g 庆大霉素、SmartSet GHV 与 MHV 含 1 g 庆大霉素,

均用于骨科感染的预防和治疗^[20]。还有一些其他可负载的抗菌药物制剂,但一般认为需具有以下特点:①必须为无菌制剂。②需覆盖骨科感染的常见病原菌,耐药性低。③一般而言是杀菌剂而不是抑菌剂。④不同抗菌药物针对不同释药系统,需满足不同特性。以骨水泥为例,要求药物为粉针剂,因为液体制剂会削弱骨水泥的强度,而液体制剂可能更适应于可降解的释药载体。因药物与骨水泥聚合时可产生高达90℃的高温,因此需要药物可暂时耐受高温。⑤药物过敏反应发生率相对较低,同时在选择药物时需结合患者的药物不良反应史。⑥药物的水溶性高,主要基于药物的释放特性。⑦有良好的组织相容性和稳定性,不因接触到血液或纤维素等生物物质而失活^[21]。

3.2 骨科植入型缓释系统药物的局部释放

植入型抗菌药物缓释系统的局部释放可能受实验室条件、测定方法、所选择缓释系统种类、混入抗菌药物剂量、手术操作方法等限制,导致测定结果不尽相同。但通过结果分析,可以初步看出硫酸钙人工骨中抗菌药物的局部释放度高于骨水泥,其原因可能在于硫酸钙生物降解速度和骨的生长速度接近,作为抗菌药物缓释系统因其降解完全,理论上可将药物释放完全。而骨水泥不亲水,抗菌药物不能有效地渗透到基质之中,第1天释放度较高可归因于表层效应。制成骨水泥链珠后,通过增加表面积,在一定程度上可增加局部抗菌药物的释放。同时骨水泥的局部释放还取决于骨水泥的孔隙率及表面的湿润程度:孔隙率决定了骨水泥的粗糙程度,继而决定了能够接触其表面参与抗菌药物洗脱反应的液体总量;液体的渗透促进了抗菌药物的洗脱,使流入液体通道层中的抗菌药物能够溶解,通过空隙和细缝发生洗脱反应^[22]。

通过分析可以看出,植入型抗菌药物缓释系统在第1天达到释药的峰浓度,随后逐渐衰减,但在一段时间内仍能维持一定的浓度。有部分研究对植入型抗菌药物缓释系统植入后患者的血药浓度进行采集及研究。在Chohfi等^[18]的研究中,纳入10例患者,术中植入载万古霉素骨水泥(3 g万古霉素/40 g骨水泥)预防假体周围感染,万古霉素的局部浓度在术后6~24 h达到峰值,平均20 mg/L(16.9~22.7 mg/L)。术后第4天引流液中的浓度仍在4 mg/L。而万古霉

素血药浓度远低于局部浓度,在术后6~24 h达到峰值,平均浓度低于2.9 mg/L。术后第3天,4例患者万古霉素血药浓度已在检测下限,另外6例患者平均血药浓度为0.2 mg/L。在毛璐等^[13]的研究中,在感染灶局部植入含万古霉素的骨水泥(4 g万古霉素/40 g骨水泥)混合制成的链珠,术后10.5 h达到局部释放率峰值即6.107 mg/h;而血药峰浓度仅为0.99 mg/L,达峰时间为33.33 h。通过以上研究可以看出,抗菌药物借助不可降解的缓释载体局部释放度高,而血药浓度远低于局部浓度,可以避免全身使用抗菌药物带来的不良反应,具有较高的安全性。

3.3 植入型抗菌药物缓释系统局部释放优势

通过对文献中预防或治疗的转归统计分析,可以发现在骨科领域应用植入型抗菌药物缓释系统取得了较好的效果。在其他针对应用植入型抗菌药物缓释系统的临床疗效研究中也得到了类似的结果。在章晓云等^[23]的研究中,一期病灶彻底清除后髓腔或者局部植入万古霉素骨水泥,结合应用负压封闭引流技术;二期结合皮瓣移植或邮票植皮技术闭合创面,并结合使用全身敏感抗菌药物,在治疗创伤性骨髓炎方面可获得较好的临床效果。

局部给予抗菌药物相较于传统的全身给药方法具有以下优势:①在局部借助植入抗菌药物释药载体,精准投递药物,实现组织的靶向给药。②通过局部释药,使药物在局部迅速达到峰浓度,此药物浓度可比安全范围内的全身用药浓度更高,大于最低抑菌浓度。同时避免了骨科感染的迁延不愈以及抗菌药物用量不足而造成的耐药菌株的出现。③在形成局部极高血药浓度的同时,进入全身血液循环的药物却极少,在一定程度上避免了抗菌药物对机体主要系统的毒副作用,如骨髓抑制、肾脏毒性等。④局部给药不受感染灶血运的影响,可直接作用于感染灶^[1]。

3.4 骨科植入型缓释系统的比较

在本研究中主要涉及两种骨科植入型缓释系统,分别为骨水泥和人工骨,这两种缓释载体也为目前在骨科领域应用最广的载体。骨水泥的结构特性及空间占位能力是其显著优点,但是临床长期应用证明该类载体材料存在药物释放不完全,在释放后期低于最低抑菌浓度时,可能会引发耐药菌的感染。而且骨水泥不具有生物可降解性,存在需二次手术取出、妨碍

新骨形成和聚合过程中产热使组织损伤等缺陷。人工骨在一定程度上改善了骨水泥的缺陷,药物释放完全同时其能够被机体降解吸收。但其价格昂贵,并可能会有无菌性渗出,造成伤口愈合不佳^[1]。

目前也有其他骨科植入型缓释系统应用于骨科领域,如天然及合成的胶体或高分子聚合物等。胶原蛋白、纤维蛋白及海藻酸钠等均属于天然高分子聚合物,这些材料可以使所载抗菌药物释放完全,同时可人工合成为网状结构,从而为新生组织长入提供支架,目前已作为骨科植入型缓释系统用于临床实践中,但其体内释放规律仍需要进一步的研究。

【参考文献】

- [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] 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.
- [3] Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, et al. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo[J]. Acta Orthop, 2009, 80(2):193-197.
- [4] Balato G, Ascione T, Rosa D, et al. Release of gentamicin from cement spacers in two-stage procedures for hip and knee prosthetic infection: an in vivo pharmacokinetic study with clinical follow-up[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(4):63-72.
- [5] Minelli E B, Benini A, Samaila E, et al. Antimicrobial activity of gentamicin and vancomycin combination in joint fluids after antibiotic-loaded cement spacer implantation in two-stage revision surgery[J]. J Chemother, 2014, 27(1):17-24.
- [6] Hsieh P H, Chang Y H, Chen S H, et al. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex™ cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days[J]. J Orthop Res, 2006, 24(8):1615-1621.
- [7] Hsieh P H, Huang K C, Tai C L. Liquid gentamicin in bone cement spacers: in vivo antibiotic release and systemic safety in two-stage revision of infected hip arthroplasty[J]. J Trauma, 2009, 66(3):804-808.
- [8] Isiklar Z U, Demirors H, Akpınar S, et al. Two-stage treatment of chronic staphylococcal orthopaedic implant-related infections using vancomycin impregnated PMMA spacer and rifampin containing antibiotic protocol[J]. Bull Hosp Jt Dis, 1999, 58(2):79-85.
- [9] Kelm J, Regitz T, Schmitt E, et al. In vivo and in vitro studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1):332-335.
- [10] Regis D, Sandri A, Samaila E, et al. Release of gentamicin and vancomycin from preformed spacers in infected total hip arthroplasties: measurement of concentrations and inhibitory activity in patients' drainage fluids and serum[J]. SCI World J, 2013;752184.
- [11] Salvati E A, Callaghan J J, Brause B D, et al. Reimplantation in infection: elution of gentamicin from cement and beads[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986, (207):83-93.
- [12] Kendoff D O, Gehrke T, Stangenberg P, et al. Bioavailability of gentamicin and vancomycin released from an antibiotic containing bone cement in patients undergoing a septic one-stage total hip arthroplasty (THA) revision: a monocentric open clinical trial[J]. Hip Int, 2016, 26(1):90-96.
- [13] 毛璐,张伯松,姜璐,等. 载万古霉素骨水泥的人体局部释放及全身药物浓度监测[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3):31-33.
- [14] 毛璐,张伯松,董迪,等. 载万古霉素人工骨微球的人体局部释放及全身药物浓度监测[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(4):428-431.
- [15] 张展,张春,张晓文,等. 载万古霉素硫酸钙在人体内缓释药物的临床研究[J]. 中国医药导刊, 2015(12):1247-1250.
- [16] 董宇,沈立锋,吴人杰,等. 创伤性骨髓炎患者术后引流液中抗生素浓度的动态监测[J]. 中国临床药学杂志, 2013(5):293-296.
- [17] Shen L, Dong Y, Zhang C, et al. Chronic osteomyelitis treatment: a clinical and pharmacokinetic study of vancomycin impregnated calcium sulphate[J]. J Med Imag Health In, 2015, 5(1):36-42.
- [18] Chohfi M, Langlais F, Fourastier J, et al. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement[J]. Int Orthop, 1998, 22(3):171-177.
- [19] 张攀. 载万古霉素骨水泥应用于初次人工膝关节置换术后关节液内药物浓度及抗菌能力研究[D]. 大连:大连医科大学, 2016.
- [20] 张威,甄健存,邢颖,等. 载抗生素骨水泥的研究进展[J]. 中国药房, 2006, 17(20):1587-1589.
- [21] Alt V, Franke J, Schnettler R. Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections[J]. Tech Orthop, 2015, 30(4):230-235.
- [22] 杨骐宁. 抗生素骨水泥的药释特性和增效思路[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2011, 5(3):369-373.
- [23] 章晓云,陈跃平,龙飞攀,等. 抗生素骨水泥治疗创伤性胫骨骨髓炎的临床疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(4):371-373.

收稿日期:2020-02-29 本文编辑:周园