

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.032>

## 抗生素缓释载体在慢性骨髓炎治疗中的应用进展

李善龙<sup>1</sup> 综述 从凯<sup>1</sup>, 尚剑<sup>1</sup>, Harry Pan<sup>2</sup> 审校

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院骨外科, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. Abingdon School, Abingdon OX14 1DE, UK)

**[摘要]** 慢性骨髓炎是骨科最难处理的疾病之一, 通常采用静脉抗生素及清创等治疗方案, 但也会带来全身药物毒副作用及部分骨缺损。抗生素缓释载体对病变部位具有靶向性、缓释性, 能够代替全身抗生素应用, 减少药物毒副作用, 增加局部药物浓度, 达到良好抑菌杀菌效果, 同时具有骨传导及骨诱导性, 有潜在的促进骨愈合及骨形成作用, 为慢性骨髓炎的治愈带来了新的希望。

**[关键词]** 抗生素载体; 缓释; 慢性骨髓炎; 研究进展

## Progress in the application of antibiotic sustained-release carrier in the treatment of chronic osteomyelitis

LI Shanlong<sup>1</sup>, CONG Kai<sup>1</sup>, SHANG Jian<sup>1</sup>, Harry Pan<sup>2</sup>

(1. Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China;

2. Abingdon School, Abingdon OX14 1DE, UK)

**Abstract** Chronic osteomyelitis is one of the most difficult diseases in orthopedics. Intravenous antibiotics and debridement are usually used to treat it, but it can also bring systemic drug side effects and some bone defects. The antibiotic sustained-release carrier is targeted and slow-released to the lesion site, which can replace the application of systemic antibiotics, reduce drug side effects, increase local drug concentration, achieve good bacteriostatic and bactericidal effect, and have bone conduction and bone induction. It has the potential to promote bone healing and bone formation, which brings new hope for the cure of chronic osteomyelitis.

**Keywords** antibiotic carrier; sustained-release; chronic osteomyelitis; research progress

慢性骨髓炎通常是由急性骨髓炎未及时治疗发展而来, 常伴随慢性窦道、皮肤瘢痕及缺损、骨不连和骨缺损<sup>[1]</sup>。慢性骨髓炎常因迁延不愈导致患者身体、经济及心理上的严重负担, 且随着病程的延长, 患者选择截肢的可能性就越大。目前慢性骨髓炎的典型治疗方案包括: 1) 静脉注射抗

生素, 持续4~6周, 并需要根据药敏结果调整应用敏感抗生素, 如果在慢性感染的情况下, 经常需要再口服6个月的抗生素; 2) 手术切除感染局部广泛坏死的组织及死骨, 直至新鲜血液流出, 以改善局部血运; 3) 患肢制动, 对于因为慢性骨髓炎导致局部骨缺损程度较重的患者, 需采用石膏或

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-17

通信作者 (Corresponding author): 尚剑, Email: shj1616@sina.com

者外固定架制动保护, 以维持骨折端的稳定性; 4) 软组织损伤的修复, 通过转移皮瓣、筋膜瓣、肌瓣等手术覆盖创面, 填充局部软组织缺损并改善局部血液循环<sup>[2-3]</sup>。但传统治疗方法的也存在很多缺点: 1) 全身使用抗生素所带来的相关毒副作用; 2) 由于感染部位往往形成细菌生物膜, 同时感染部位局部难以形成高浓度抗生素环境, 因此可能会导致病原体的耐药性增加; 3) 需要摘除坏死的死骨及软组织, 通常需要植入物或假体作为持久的骨替代<sup>[4]</sup>。因此, 近年开始研发局部应用的抗生素载体, 既能够满足局部抗生素的高浓度环境, 降低细菌的耐药性, 同时局部抗生素吸收入血液循环的量极少, 不易产生药物的毒副反应<sup>[5]</sup>。

## 1 不可降解材料

不可降解材料以聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 为代表, 20世纪70年代在欧洲开展这一领域的开拓性研究以来, 1972年首次临床应用的PMMA一直是抗生素在骨腔内局部应用的金标准<sup>[6]</sup>。PMMA微珠的优点在于: 1) 病灶局部抗生素浓度高, 高达静脉给药的200倍, 远高于静脉用药的药物浓度<sup>[7]</sup>; 2) 局部抗生素可保持持续释放, 一般可持续3~38 d, 并且不因局部组织缺血坏死导致疗效降低; 3) 全身毒副作用小, 局部使用抗生素骨水泥链珠, 既可使病灶局部保持有效的杀菌浓度, 又可减少静脉长期大剂量应用抗生素带来的肝肾等器官损害; 4) 可以用于填充局部骨缺损, 提供骨质稳定性。

PMMA在凝固前会有放热期, 因此要求抗生素具有热稳定性, 但同时可能会导致PMMA载抗生素后遇热易呈现抗生素爆发性释放, 使药物从载体上大量消耗, 在治疗后期可能因低浓度导致无法抑制细菌生长甚至促进细菌耐药<sup>[8]</sup>。因为利福平等抗生素因能清除自由基会破坏PMMA的聚合反应, 所以PMMA不能负载此类抗生素。同时抗生素的种类、添加剂、制作方式的不同均会影响PMMA的抗生素释放动力学。一种高载药量的PMMA链珠(7.5 mg庆大霉素/珠)—Septopal, 由于其孔隙率高, 6周可释放约35%所载的抗生素<sup>[9]</sup>。Cyphert等<sup>[10]</sup>将不溶性环糊精(cyclodextrin, CD)微粒结合到含庆大霉素及万古霉素的PMMA中, 研究结果表明: CD可促进植入后抗生素的重新填充, 并能结合先前不相容的抗生素, 增加抗生素的释放时间及释放量, 同时保留良好的机械性能。章晓云等<sup>[11]</sup>应用外科彻底清创加抗生素骨水

泥链珠填充及VSD(vacuum sealing drainage)覆盖创面, 一期给予患者闭创或者二期行筋膜瓣、植皮处理等方法在临床中取得良好疗效。Paz等<sup>[12]</sup>将万古霉素和头孢唑林添加到PMMA中, 在生理条件下评估抗生素的释放、液体吸收和机械性能, 结果显示, 头孢唑林组比具有相同浓度万古霉素组显示出更高的药物释放率。然而, 头孢唑林组比万古霉素组的机械强度低。

因为PMMA主要缺点在于不能被降解, 往往需要再进行二次手术摘除, 有学者发现一期置入PMMA后, 可在植入物周围形成纤维性并呈血管化的膜性结构<sup>[13]</sup>, 这种膜性结构可分泌生长因子促进血管生成及诱导成骨, 二次手术时于其内植骨可有效促进骨折愈合, 即诱导膜(masqulete)技术, 但诱导膜形成往往需要6~8周<sup>[14]</sup>。

抗生素骨水泥链珠制备操作简单, 价格低廉, 载满亲水性抗生素(包括庆大霉素、头孢曲松、妥布霉素和万古霉素)的PMMA在过去的实验和临床上都取得了满意的效果, 特别是在存在骨缺损的患者中能够起到良好的稳固作用, 能够有效缩减患者的治疗时间及住院时间, 在临床中PMMA微珠仍是大部分临床医师的选择。

## 2 可降解材料

可降解材料作为一类载体缓释材料, 近年来引起了人们的广泛关注。因其可以在体内逐渐降解, 无需二次手术取出, 减少了再次手术的创伤刺激, 在被降解的同时, 所装载的抗生素会随之缓慢释放, 以维持局部抗生素浓度, 达到抑菌作用。

### 2.1 硫酸钙

硫酸钙(calcium sulfate, CS)作为新型抗生素载体经过长时间的研究后, 目前已广泛应用于临床, 其与PMMA相比, 具有可吸收性, 且不因释热而导致局部抗生素的爆发性释放, 可保持长时间的药物释放, 还可用于局部填塞骨缺损, 并可以防止局部软组织的长入, 参与、诱导新骨的形成<sup>[15]</sup>。

硫酸钙的生物降解速度与骨的生长速度接近, 有利于骨组织的修复, 理论上可全被完全降解吸收, 且对周围组织无明显炎性刺激及异物反应, 是一种更适合用于临床治疗慢性骨髓炎的抗生素载体材料<sup>[16]</sup>。Wahl等<sup>[17]</sup>对87名患者植入万古霉素硫酸钙后的血液和伤口分泌物进行取样分

析,发现万古霉素局部浓度比以PMMA为载体的浓度高约10倍,但仍低于临床报告的细胞毒性阈值。同时伤口分泌物中浓度在术后数周内呈下降趋势,但在术后3个月内仍高于葡萄球菌抑制剂的最低浓度。而且没有一例需要取出硫酸钙颗粒,即使是存在肾功能衰竭的患者。顾继生等<sup>[18]</sup>在研究发现载万古霉素介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)复合硫酸钙人工骨(Van-MSNs-CaSO<sub>4</sub>复合材料)较Van-CaSO<sub>4</sub>可以明显延长万古霉素释放时间并具有良好抑菌活性。Pffringer等<sup>[19]</sup>将含三种抗生素(庆大霉素、万古霉素、妥布霉素)的硫酸钙植入兔子的胫骨干骺端,在4、6、8和12周后,通过X射线,显微计算机断层扫描(micro-CT)和组织学进行检查,结果显示所有CS制剂均显示出相关的成骨作用,但是妥布霉素硫酸钙在4周内明显降解,而含庆大霉素及万古霉素的CS降解周期可延长至12周,利用其骨传导性和诱导性支架能够明显改善机械稳定性。近期研究发现CS置入体内后同样会形成诱导膜,与PMMA相比,其诱导能力更佳,并且因CS可被完全降解吸收,理论上可能取代PMMA成为masqulete技术的新型填充物<sup>[20]</sup>。

因为硫酸钙脆性较高,易碎,当骨皮质缺损超过骨干周径的1/3时,对骨稳定性造成一定威胁特别是承重骨时不建议单独使用硫酸钙,对这种情况可考虑术后给予支具制动或者石膏辅助固定。但是使用硫酸钙进行填充时,无论其是否负载抗生素,术后出现渗出的可能性为4%~51%<sup>[21-22]</sup>。

由于CS特殊的降解性能,并且制备方便,治疗效果比PMMA更明显,临床中硫酸钙替代PMMA治疗骨髓炎的应用也随之增多,并且转变为未来发展趋势。

## 2.2 羟基磷灰石

羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)是一种新型生物材料,在骨修复中的抗生素生物降解药物载体中占有特殊的地位,拥有良好的应用前景。由于它具有良好的生物相容性、骨传导性、无细胞毒性、无免疫原性和足够的载药量,被认为是硬组织的合成替代物的一种更佳的选择<sup>[23]</sup>。羟基磷灰石同样是完全可生物吸收的,并且可以通过控制复合物的组成来调整其降解速度<sup>[24]</sup>。羟基磷灰石的另一个优点是,它可以通过各种技术进行消毒,包括 $\gamma$ 辐照、气体等离子体、超临界二氧化碳、甚至蒸汽高压灭菌,而不会对其结构和性能

造成不利影响<sup>[25]</sup>。

目前大量的体外实验已充分肯定了羟基磷灰石的治疗效果,向柄彦等<sup>[26]</sup>用载万古霉素的纳米羟基磷灰石/壳聚糖支架联合红骨髓治疗兔慢性骨髓炎及骨缺损,取得良好的治疗效果。Suchý等<sup>[27]</sup>以胶原蛋白、羟基磷灰石、盐酸万古霉素、硫酸庆大霉素为基础,研制了一种可生物降解的纳米结构电纺层-COL-HA(collagen-hydroxyapatite),并对其进行了药物释放动力学、抗菌性及细胞相容性进行了分析,结果显示,COL-HA能够明显延长抗生素的释放周期,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)能够明显抑制,是一种很有前途的治疗方法。Munir等<sup>[28]</sup>合成了空心介孔羟基磷灰石纳米粒子(hollow mesoporous hydroxyapatite nanoparticles, hmHANPs)并将其与环丙沙星进行负载,然后对其释放动力学及抗菌性进行了相关研究,结果显示hmHANPs对环丙沙星高度包封,并在5 d内可释放约80%的抗生素,对金黄色葡萄球菌及大肠杆菌显示出增强的抗菌活性。

羟基磷灰石同样存在脆性大的缺点,并且大多数产品尚未能应用于临床等工作中,其存在问题在于:HA的形状及粒度控制;HA在体内的稳定性问题;抗生素在HA中均匀分散问题;新骨生成速度和降解速度匹配问题。总的来说,羟基磷灰石药物缓释体系是一种集骨修复和药物治疗于一体的理想的新型功能人工材料,拥有广阔的应用前景,构建高强度、生物活性好、孔隙率高、与新骨生长速度相匹配的纳米羟基磷灰石复合多孔材料也将是今后的重要研究内容。

## 2.3 合成生物可降解聚合物

因为生物可降解聚合物不仅可以原位成形,并且能够适应几乎任何形状的骨缺损,并且可以通过控制其化学结构(包括分子量、结晶度、交联率和残端基等参数)来微调其力学和降解性能<sup>[29]</sup>,合成的生物可降解聚合物一直是近几年的研究热点。其中最常使用的是聚酯纤维,主要包括聚羟基乙酸(polyglycolic acid, PLGA)、聚乳酸、聚己内酯以及聚乳酸、聚乙醇酸<sup>[30]</sup>等。

Makadia等<sup>[31]</sup>证实PLGA具有生物相容性和生物可降解性,并可以通过调节成分、结晶度、分子量、PH及药物等调节力学性能及降解速率。Cheng等<sup>[32]</sup>将万古霉素、介孔生物活性玻璃(mesoporous bioactive glass, MBG)与PLGA相结合

通过冷藏干燥法制备了MBG复合PLGA支架, 证明MBG复合PLGA支架比纯PLGA支架具有更好的细胞相容性及成骨性能, 在体外能够达到8周以上的抗生素缓释, 抑制生物膜形成, 是一种治疗感染性骨缺损的潜在材料。Shah等<sup>[33]</sup>用不同分子量的PLGA微球分别搭载了头孢唑林、环丙沙星、克林霉素、黏菌素、万古霉素等, 观察各种抗生素的载药性能和释放速率, 实验发现PLG微球的载药性能和释放速率与抗生素的电荷及分子量密切相关, 其搭载正电荷抗生素的能力的载药效率优于负电荷抗生素, 而且不同分子量的抗生素PLGA微球可分别保持3~7周的有效释放浓度。

自1990年以来, 聚酯纤维已成功地应用于骨组织工程, 其代谢产物多为乳酸, 可以被分解为二氧化碳和水排出体外, 但也有实验证实其酸性降解产物可能有利于细菌生长, 并可导致骨组织吸收和骨量丢失, 引起机体的炎症反应。这种酸化效应也可能导致抗生素失效, 因为抗生素的抗菌效力只存在于一个狭窄的pH值窗口内<sup>[34]</sup>。以金黄色葡萄球菌为例, 当pH值从7.4降至5.5, 克林霉素对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度提高了16倍<sup>[35]</sup>。

## 2.4 水凝胶和生物衍生聚合物

高分子水凝胶材料因为其良好的亲水特性和优越的生物相容性而日益引起人们的广泛关注。水凝胶是近几年发展起来的新剂型, 可提高药物稳定性, 并对药物有缓释作用。如单油素水凝胶可以用来局部递送庆大霉素而不产生突释效应<sup>[36]</sup>。有研究发现一种甘露糖脂聚磷酸酯凝胶, 它具有定位于巨噬细胞和释放抗生素有效载荷的能力, 即只有在凝胶被细菌酶降解后才能释放出有效的抗生素, 从而达到控释效果<sup>[37]</sup>。Sombié等<sup>[36]</sup>合成了环丙沙星单油酸水凝胶, 16 d后释放约85%的环丙沙星, 拥有较长的药物释放时间及良好的治疗效果, 可以同于替代治疗慢性骨髓炎。目前研究合成了多种PH及温度敏感性材料, 可以根据特殊的环境释放药物, 其中最具有代表性是聚(N-异丙基丙烯酰胺) [poly(N-isopropylacrylamide), PNIPAAm]<sup>[38]</sup>, 其最低临界溶解温度为23 °C, 在达到37 °C时能够进行缓慢释放, 达到药物控释作用。随着PNIPAAm及其他凝胶和生物衍生聚合物性能的开发, 在生物医学及相关领域的研究和应用将越来越深入。

其他天然多糖, 如壳聚糖、果胶、直链淀粉、海藻酸盐和透明质酸, 都被用于体外抗生素

的控制释放, 并在体内作为抗菌骨移植的一种成分进行了测试<sup>[39-40]</sup>。Movaffagh等<sup>[41]</sup>用不同浓度的壳聚糖为原料, 在万古霉素或替考拉宁溶液中制备微粒, 发现替考拉宁的释放时间明显迟于万古霉素, 并且增加壳聚糖的浓度及浸泡时间可明显增加替考拉宁的释放周期, 证实壳聚糖微球可作为一种新型的替考拉宁载体, 用于局部抗感染治疗。有研究采用载庆大霉素的壳聚糖处理骨及软组织感染, 发现其可维持约8周的抗菌有效浓度<sup>[42]</sup>。

在其他生物衍生聚合物中, 也有些被用来包裹抗生素来控制药物释放, 如白蛋白或葡聚糖, 在移植周围白蛋白涂层能够促进细胞黏附和增殖, 促进骨愈合, 并释放抗生素抑制感染。在PMMA微珠中使用葡聚糖作为致孔剂可以促进万古霉素、达托霉素和阿米卡霉素的释放, 相反, 包裹在聚己内酯(polycaprolactone, PCL)微球周围的丝素蛋白可以减少万古霉素的初始释放并延长其释放时间<sup>[43]</sup>。

目前关于载抗生素类水凝胶和生物衍生聚合物体内评估研究较少, 临床应用部分收到限制。因此, 进一步探索利用生物衍生聚合物的独特性能, 合成出性能更优良更符合生命科学要求的共聚物, 将会成为科学工作者今后的研究重点。

## 2.5 胶原蛋白海绵

自1980年开始, 胶原蛋白海绵已经开始用作PMMA链珠的替代品, 用于抗生素的局部释放。一般是将胶原蛋白海绵浸泡于抗生素溶液中, 使其负载抗生素, 但目前商品化的产品只能负载庆大霉素。同时胶原蛋白是人体细胞外基质的重要组成部分, 能刺激组织再生, 促进成骨细胞增殖, 促进骨折愈合。

载庆大霉素的胶原蛋白海绵在伤口预防性感染及慢性骨髓炎的治疗中取得了良好的疗效<sup>[44]</sup>。在一项约6 979例患者研究中, 使用庆大霉素胶原蛋白海绵可显著降低手术切口部位感染<sup>[45]</sup>。Chaudhary等<sup>[46]</sup>在开放性骨折的手术治疗中, 于钢板周围放置庆大霉素胶原蛋白海绵, 明显降低了手术部位感染率, 并缩短了骨折愈合时间。在Leung等<sup>[47]</sup>的报道中, 50例慢性骨髓炎患者均采用清创、短时间静脉应用抗生素(2周)、局部置入庆大霉素胶原蛋白海绵的治疗方案, 发现其治愈率明显高于长期使用全身和口服抗生素的骨髓炎患者。

但是胶原蛋白分子很难直接从患者身上获

得, 因此大部分胶原分子都是异种来源的, 而重组技术和提取胶原分子的免疫原性、端肽部分的方法不仅利用率有限, 而且容易导致蛋白的生物活性降低, 并可能会导致患者发生过敏<sup>[48]</sup>。由于胶原蛋白海绵的降解吸收时间约8周, 有报道称胶原蛋白海绵的降解速率要远低于抗生素的释放速率, 因此在后期可能因抗生素低浓度及局部未吸收异物增加感染概率<sup>[49]</sup>, 而且因其抗生素释放速率快, 容易产生血液内抗生素高浓度, 产生药物毒副作用<sup>[50]</sup>, 因此其临床应用收到较大限制。

### 3 复合材料

由于单一的有机或无机材料往往达不到临床应用的要求, 因此多采用两种或多种材料复合, 充分利用各自的优点, 达到最好的材料强度及抗菌性能。

Kankilic等<sup>[51]</sup>通过建立对照模型及骨髓炎模型, 在56只大鼠中注射MRSA悬浮液和钛颗粒, 建立种植相关性骨髓炎(implant-related osteomyelitis, IRO)。将鼠随机分成5组后, 分别将包载及未包载万古霉素的聚L-乳酸/ $\beta$ -磷酸三钙[poly(L-lactic acid)/beta-tricalcium phosphate, PLLA/ $\beta$ -TCP]复合材料植入正常和感染的胫骨,

在第1周和第6周用微生物学进行量化放射学和组织学评分, 结果证实V-PLLA/ $\beta$ -TCP复合物能够控制IRO并促进骨愈合。Zhao等<sup>[52]</sup>开发了由聚乳酸(poly lactide, PLA), 纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, nHA)和万古霉素(vancomycin, VAN)组成的多功能电纺支架, 证实复合支架PLA/nHA/VAN可持续释放VAN, 对金黄色葡萄球菌表现出优异的抗菌活性, 并且支架的粗糙表面促进了成骨细胞的黏附和增殖, 促进了骨再生, 在骨科中拥有良好的应用前景。

近年, 3D打印材料同样是研究的热点, 可根据不同部位调整其复合材料应用以调节降解速率, 并根据局部形状打印出合适大小的模型材料, 用以局部填充及缓释抗生素。荆延峰等<sup>[53]</sup>用3D打印抗生素链珠及手工制作抗生素链珠在慢性骨髓炎患者中应用, 结果示3D打印组的制作时间、填充程度手术时间均明显优于人工组。Sandler等<sup>[54]</sup>将PLA及吡喃妥因结合生物陶瓷利用3D打印技术制备出抗菌支架, 对金黄色葡萄球菌进行实验, 发现其抑制细菌生物膜形成率超过85%。

复合材料能够将各种材料的优势进行整合, 同时能够大幅度减少各种材料的短板, 但是各种材料的复合比例需要不断进行调整, 是一个需要进行漫长实验的过程(表1)。

表1 不同抗生素缓释载体的优缺点对比

Table 1 Comparison of advantages and disadvantages of different antibiotic sustained-release carriers

抗生素缓释材料	优点	缺点
聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA)	局部抗生素浓度高; 骨传导性, 可形成诱导膜促进骨愈合	不可降解, 需二次手术; 释热效应, 后期可能会产生细菌耐药性
硫酸钙 (calcium sulfate, CS)	可降解; 局部抗生素浓度高; 骨传导性, 可形成诱导膜促进骨愈合	脆性较高, 易碎; 易出现术后渗液
羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA)	可降解; 良好的生物相容性、骨传导性; 局部抗生素浓度高	脆性大; 临床应用尚未完善
合成生物可降解聚合物	可降解; 良好的生物相容性、骨传导性; 局部抗生素浓度高	局部酸性环境, 可能使抗生素失效; 易引起机体炎症反应; 骨组织吸收和骨量丢失
水凝胶和生物衍生聚合物	可降解; 良好的亲水特性和生物相容性; 温敏性	部分材料强度差; 临床应用尚未完善
胶原蛋白海绵	可降解; 与人体成分相似, 可促进骨愈合	易产生过敏反应; 释放速率过快易产生毒副作用
复合材料	部分可降解; 可结合各材料优点; 应用前景广	临床应用尚未完善

## 4 结语

我们已经迎来了一个材料、科学和医学多产融合的时代, 预计新型纳米材料科学将为先进诊断和治疗方法的设计和开发提供基础。随着更复杂的材料正在被广大实验人员开发并应用于临床, 慢性骨髓炎的治愈率将会大大提高。传统治疗骨感染的两个主要缺点是全身和长期使用抗生素和手术清创。为了避免传统治疗方案带来的相关并发症, 生物材料-抗生素缓释系统未来发展方向为局部抗生素持久缓释, 载体降解速率与新骨生成速率相似, 同时具有骨传导及骨诱导性, 有足够支撑强度, 在杀菌的同时能够诱导骨形成。

## 参考文献

- Masters EA, Salminen AT, Begolo S, et al. An in vitro platform for elucidating the molecular genetics of *S. aureus* invasion of the osteocyte lacuno-canalicular network during chronic osteomyelitis[J]. *Nanomedicine*, 2019, 21: 102039.
- Abbaszadeh H, Sheibani MS. Actinomycotic osteomyelitis of mandible[J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27(5): e452-e454.
- Prasad SC, Prasad KC, Kumar A, et al. Osteomyelitis of the temporal bone: terminology, diagnosis, and management[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2014, 75(5): 324-331.
- Dym H, Zeidan J. Microbiology of acute and chronic osteomyelitis and antibiotic treatment[J]. *Dent Clin North Am*, 2017, 61(2): 271-282.
- Pace LR, Harrison ZL, Brown MN, et al. Characterization and antibiofilm activity of mannitol-chitosan-blended paste for local antibiotic delivery system[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 5.
- Buchholz HW, Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins[J]. *Chirurg*, 1970, 41(11): 511-515.
- Gandomkarzadeh M, Moghimi HR, Mahboubi A. Evaluation of the effect of ciprofloxacin and vancomycin on mechanical properties of PMMA cement; a preliminary study on molecular weight[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3981.
- Uchiyama K, Takahira N, Fukushima K, et al. Two-stage revision total hip arthroplasty for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement spacers of various types and materials[J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 147248.
- van Vugt TAG, Arts JJ, Geurts JAP. Antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads and spacers in treatment of orthopedic infections and the role of biofilm formation[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1626.
- 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[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(21): e1800812.
- 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.  
ZHANG Xiaoyun, CHEN Yueping, LONG Feipan, et al. Clinical analysis of efficacy of antibiotic bone cement in treatment of traumatic tibial osteomyelitis[J]. *Chinese Journal of Bone and Joint Injury*, 2015, 30(4): 371-373.
- Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, et al. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative "in vitro" study of the influence of vancomycin and cefazolin[J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(8): 1423-1429.
- Pelissier P, Masquelet AC, Bareille R, et al. Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(1): 73-79.
- 刘魁, 王月明, 孙一翀, 等. Masquelet技术联合人工真皮对家兔骨与软组织缺损的治疗研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(5): 578-585.  
LIU Kui, WANG Yueming, SUN Yichong, et al. Masquelet technique combined with artificial dermis for the treatment of bone and soft tissue defects in rabbits[J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2019, 33(5): 578-585.
- Lobb DC, DeGeorge BR Jr, Chhabra AB. Bone graft substitutes: current concepts and future expectations[J]. *J Hand Surg Am*, 2019, 44(6): 497-505.e2.
- Hofmann A, Gorbulev S, Guehring T, et al. Autologous iliac bone graft compared with biphasic hydroxyapatite and calcium sulfate cement for the treatment of bone defects in tibial plateau fractures: a prospective, randomized, open-label, multicenter study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(3): 179-193.
- Wahl P, Guidi M, Benninger E, et al. The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B(11): 1537-1544.
- 顾继生, 蔡晓冰, 朱明, 等. 载万古霉素MSNs复合硫酸钙制备人工骨的缓释与抗菌作用研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2019, 16(1): 8-11.  
GU Jisheng, CAI Xiaobing, ZHU Ming, et al. Controlled release and antibacterial activity of vancomycin in artificial bone based on mesoporous silica nanoparticles and calcium sulfate composites[J]. *Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study*, 2019, 16(1): 8-11.
- Pförringer D, Harrasser N, Mühlhofer H, et al. Osteoinduction and -conduction through absorbable bone substitute materials based on

- calcium sulfate: in vivo biological behavior in a rabbit model[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29(2): 17.
20. Ma YF, Jiang N, Zhang X, et al. Calcium sulfate induced versus PMMA-induced membrane in a critical-sized femoral defect in a rat model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 637.
  21. Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, et al. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases[J]. *Bone Joint J*, 2014, 96-B(6): 829-836.
  22. Drampalos E, Mohammad HR, Pillai A. Augmented debridement for implant related chronic osteomyelitis with an absorbable, gentamycin loaded calcium sulfate/hydroxyapatite biocomposite[J]. *J Orthop*, 2019, 17: 173-179.
  23. Saito M, Kurosawa Y, Okuyama T. Scanning electron microscopy-based approach to understand the mechanism underlying the adhesion of dengue viruses on ceramic hydroxyapatite columns[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53893.
  24. Rao H, Lu Z, Liu W, et al. The adsorption of bone-related proteins on calcium phosphate ceramic particles with different phase composition and its adsorption kinetics[J]. *Surf Interface Anal*, 2016.
  25. França R, Mbeh DA, Samani TD, et al. The effect of ethylene oxide sterilization on the surface chemistry and in vitro cytotoxicity of several kinds of chitosan[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2013, 101(8): 1444-1455.
  26. 向柄彦, 李鹏, 柏帆, 等. 载万古霉素缓释微球纳米羟基磷灰石/壳聚糖支架联合自体红骨髓可修复慢性骨髓炎兔的骨缺损[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(6): 843-848.  
XIANG Bingyan, LI Peng, BAI Fan, et al. Repair of bone defects due to chronic osteomyelitis in rabbits using nano-hydroxyapatite/chitosan scaffold carrying vancomycin/polyactic-co-glycolic acid sustained-release microspheres combined with autologous red bone marrow[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2019, 23(6): 843-848.
  27. Suchý T, Šupová M, Sauerová P, et al. Evaluation of collagen/hydroxyapatite electrospun layers loaded with vancomycin, gentamicin and their combination: comparison of release kinetics, antimicrobial activity and cytocompatibility[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 140: 50-59.
  28. Munir MU, Ihsan A, Sarwar Y, et al. Hollow mesoporous hydroxyapatite nanostructures; smart nanocarriers with high drug loading and controlled releasing features[J]. *Int J Pharm*, 2018, 544(1): 112-120.
  29. Tsai WB, Chen WT, Chien HW, et al. Poly(dopamine) coating to biodegradable polymers for bone tissue engineering[J]. *J Biomater Appl*, 2014, 28(6): 837-848.
  30. Yuan Y, Wang L, Mu RJ, et al. Effects of konjac glucomannan on the structure, properties, and drug release characteristics of agarose hydrogels[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 190: 196-203.
  31. Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier[J]. *Polymers (Basel)*, 2011, 3(3): 1377-1397.
  32. Cheng T, Qu H, Zhang G, et al. Osteogenic and antibacterial properties of vancomycin-laden mesoporous bioglass/PLGA composite scaffolds for bone regeneration in infected bone defects[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(8): 1935-1947.
  33. Shah SR, Henslee AM, Spicer PP, et al. Effects of antibiotic physicochemical properties on their release kinetics from biodegradable polymer microparticles[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(12): 3379-3389.
  34. Moaddab M, Nourmohammadi J, Hossein Rezayan A. Bioactive composite scaffolds of carboxymethyl chitosan-silk fibroin containing chitosan nanoparticles for sustained release of ascorbic acid[J]. *Eur Polym J*, 2018, 103: 40-50.
  35. Lemaire S, Van Bambeke F, Pierard D, et al. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (Suppl 7): S493-S503.
  36. Sombié BC, Yameogo JG, Semdé R, et al. Ciprofloxacin monoolein water gels as implants for the treatment of chronic osteomyelitis: in vitro characterization[J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2014, 5(4): 158-163.
  37. Zhang Q, Colazo J, Berg D, et al. Multiresponsive nanogels for targeted anticancer drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(8): 2624-2628.
  38. Wang Y, Wei T, Qu Y, et al. Smart, photothermally activated, antibacterial surfaces with thermally triggered bacteria-releasing properties[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(19): 21283-21291.
  39. Uskoković V, Desai TA. In vitro analysis of nanoparticulate hydroxyapatite/chitosan composites as potential drug delivery platforms for the sustained release of antibiotics in the treatment of osteomyelitis[J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(2): 567-579.
  40. Lai WF, Shum HC. Hypromellose-graft-chitosan and its polyelectrolyte complex as novel systems for sustained drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(19): 10501-10510.
  41. Movaffagh J, Ghodsi A, Fazly Bazzaz BS, et al. The use of natural biopolymer of chitosan as biodegradable beads for local antibiotic delivery: release studies[J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2013, 8(1): 27-33.
  42. Aimin C, Chunlin H, Juliang B, et al. Antibiotic loaded chitosan bar. An in vitro, in vivo study of a possible treatment for osteomyelitis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1999, 366: 239-247.
  43. Zhou J, Fang T, Wen J, et al. Silk coating on poly( $\epsilon$ -caprolactone) microspheres for the delayed release of vancomycin[J]. *J Microencapsul*, 2011, 28(2): 99-107.
  44. Raja SG. Local application of gentamicin-containing collagen implant

- in the prophylaxis and treatment of surgical site infection following cardiac surgery[J]. *Int J Surg*, 2012, 10 (Suppl 1): S10-S14.
45. Chang WK, Srinivasa S, MacCormick AD, et al. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and Meta-analysis of randomized trials[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1): 59-65.
  46. Chaudhary S, Sen RK, Saini UC, et al. Use of gentamicin-loaded collagen sponge in internal fixation of open fractures[J]. *Chin J Traumatol*, 2011, 14(4): 209-214.
  47. Leung AH, Hawthorn BR, Simpson AH. The effectiveness of local antibiotics in treating chronic osteomyelitis in a cohort of 50 patients with an average of 4 years follow-up[J]. *Open Orthop J*, 2015, 9: 372-378.
  48. Uskokovic V. Nanostructured platforms for the sustained and local delivery of antibiotics in the treatment of osteomyelitis[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2015, 32(1): 1-59.
  49. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, et al. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1038-1049.
  50. Swieringa AJ, Tulp NJ. Toxic serum gentamicin levels after the use of gentamicin-loaded sponges in infected total hip arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2005, 76(1): 75-77.
  51. Kankilic B, Bilgic E, Korkusuz P, et al. Vancomycin containing PLLA/ $\beta$ -TCP controls experimental osteomyelitis in vivo[J]. *J Orthop Surg Res*, 2014, 9: 114.
  52. Zhao X, Han Y, Zhu T, et al. electrospun polylactide-nano-hydroxyapatitevancomycin composite scaffolds for advanced osteomyelitis therapy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(6): 1213-1222.
  53. 荆延峰, 韩天宇, 纪振刚, 等. 三维打印链珠模型在慢性骨髓炎中的初步应用[J]. *生物医学工程与临床*, 2017, 21(2): 183-185.  
JING Yanfeng, HAN Tianyu, JI Zhengang, et al. Preliminary application of 3D printing chain bead model in chronic osteomyelitis[J]. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2017, 21(2): 183-185.
  54. Sandler N, Salmela I, Fallarero A, et al. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 459(1/2): 62-64.

本文引用: 李善龙, 从凯, 尚剑, Harry Pan. 抗生素缓释载体在慢性骨髓炎治疗中的应用进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(4): 934-941. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.032

**Cite this article as:** LI Shanlong, CONG Kai, SHANG Jian, Harry Pan. Progress in the application of antibiotic sustained-release carrier in the treatment of chronic osteomyelitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 934-941. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.032