

抗生素骨水泥应用于骨关节感染的研究进展

王燕萍^{1,3*}, 李兰兰¹, 武新安¹, 赵龙^{2,3#} (1. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院骨科, 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院东岗院区, 兰州 730000)

中图分类号 R969.3; R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2439-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.46

摘要 目的:为抗生素骨水泥应用于骨关节感染的进一步研发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对抗生素选择、骨水泥中抗生素的释放、抗生素对骨水泥物理性质的影响、抗生素局部释放的安全性进行归纳和总结。结果与结论:抗生素骨水泥广泛用于预防和治疗关节置换术感染以及骨髓炎的治疗,疗效显著。骨水泥中添加适量的抗生素并不会降低其抗压强度。抗生素的释放与骨水泥的品种、制备、孔隙率以及抗生素的种类、含量有关。一般骨水泥的孔隙率越大、抗生素的含量越多,抗生素越易释放。在临床使用中需关注其局部的细胞毒性、细菌耐药性及不良反应等问题。

关键词 骨水泥; 抗生素; 安全性; 细菌耐药性; 骨水泥植入综合征

感染是骨科外伤及术后的严重并发症,一旦发生感染,轻者伤口愈合延迟,重者可形成骨髓炎等,其治疗方式主要包括单纯应用抗生素、保留假体的清创术、取出假体的一期置换和二期置换术等。由于骨组织血液供应差,全身应用抗菌药物的效果不甚理想。骨水泥是一种用于填充骨与植入物间隙或骨腔并具有自凝特性的生物材料。抗生素骨水泥可通过浓度梯度释放抗生素,在局部发挥预防和治疗感染的作用,对治疗骨科感染疗效显著^[1]。但临床长期应用中发现,不同生物材料制成的骨水泥具有不同的生理特性和优缺点,例如聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl methacrylate, PMMA)骨水泥抗生素释放不完全,用于骨髓炎治疗不能被降解吸收,需要二次手术取出;磷酸钙骨水泥(Calcium Phosphate Cement, CPC)则具有良好的生物相容性,在体内可逐渐降解,不需要二次手术取出。近年来,除了聚焦骨水泥在骨科的临床应用,局部高浓度抗生素对成骨细胞的毒性、耐药菌株、骨水泥综合征等负性作用也逐渐受到关注。笔者查阅近年来国内外相关文献,对抗生素骨水泥应用于骨关节感染的研究进展进行归纳和总结,现综述如下。

1 骨水泥

PMMA是最早使用的生物材料之一,由液态甲基丙烯酸甲酯单体在聚合酶粉催化下聚合而成,聚合过程是一个产热反应,最高可达62.3℃^[2],会导致加入的抗生素部分失效。抗生素从PMMA释放的量非常少,这可能是由于仅有表层的抗生素能顺利释放。由于PMMA生物相容性较差,没有骨诱导作用,不可降解,需要二次手术将其取出,但因其机械性能好,在临床仍广泛使用。骨移植替代类包括磷酸钙、硫酸钙、磷酸三钙、生物活性玻璃等。CPC由磷酸钙盐粉末和固化液两部分组成,使用时固液相按比例混合,形成主要成分为羟基磷灰石的含微孔晶体。CPC可在体内或常温下自行固化,固化温度低,对药物活性无影响,具有良好的生物相容性,在体内可逐渐降解,不需要二次手术取出,可通过注射方式植入,降低对患者的损伤。然而,CPC材料由于其结构致密,在体内吸收

速度慢,不利于骨组织的长入,影响骨组织的爬行替代过程。同时,由于缺乏多孔结构,也限制了其作为支架材料在骨组织工程中的应用^[3]。硫酸钙是自然形成的骨移植替代物,生物相容性好,可完全降解,降解速度与新骨形成速度基本相当,有骨诱导活性,有利于骨缺损的修复。与磷酸钙相比,硫酸钙坚固且具有较强的支撑作用,降解速度比磷酸钙快^[4]。但硫酸钙使用后软组织渗出较多,可能是局部高浓度钙离子致渗透压升高引起^[5-6]。人工合成的高分子聚合物包括聚乳酸(PLA)、聚乙交酯、乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯(PCL)等,可生物吸收或降解,不需要二次手术取出;通过调整分子量可调节降解速度,获得最佳的抗生素释放浓度和时间。但此类材料植入后,随着聚合物的降解,其结构完整性会发生改变,目前主要用于制作复合材料。PLGA在体内通过酶、微生物及免疫细胞降解,降解产物可导致局部pH改变,造成组织和细胞损伤,引起无菌性炎症^[7]。天然高分子材料包括胶原蛋白、纤维蛋白、壳聚糖、海藻酸等,具有很好的生物相容性、可降解性和较低的毒性。

2 抗生素选择

随着致病菌谱的变化和致病菌耐药性的产生,越来越多的抗菌药物被加入骨水泥中。骨水泥中抗生素的加入需综合考虑致病菌及骨水泥对抗生素稳定性、释放及药效的影响。预防用骨水泥抗生素的选择要根据手术种类的常见病原菌、切口类别和患者有无易感因素等综合因素,原则上应选择相对广谱、效果肯定(杀菌剂而非抑菌剂)、安全及价格相对低廉的抗菌药物。骨科手术切口感染菌以葡萄球菌为主,革兰阴性(G⁻)杆菌引起骨科感染有上升趋势,耐药也较严重。金黄色葡萄球菌对青霉素耐药率为89.9%,表皮葡萄球菌和凝固酶阴性球菌对氨苄西林的耐药率为100%,鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌对其耐药超过50%。大部分G⁻菌对氨基糖苷类的耐药超过37%。头孢类抗生素除头孢吡肟对铜绿假单胞菌100%敏感外,对其他主要菌株敏感率不高。阿米卡星、左氧氟沙星对肠杆菌无耐药。鲍曼不动杆菌对除亚胺培南以外的主要抗生素耐药率较高。万古霉素对凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌100%敏感^[8]。抗生素骨水泥治疗性应用,取病灶分

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0931-8357126。E-mail:wangyp317@sina.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:关节及创伤骨科。电话:0931-8357127。E-mail:zhao712@hotmail.com

泌物进行细菌培养,培养阳性做药敏试验,依据药敏结果选择抗生素。宋庆华等^[9]对12例骨髓炎患者,术前进行伤口和窦道分泌物细菌培养及药敏试验,共有7例培养阳性,其中表皮葡萄球菌3例,肠球菌2例,金葡菌2例,所有细菌均对万古霉素敏感。

由于局部用药的高浓度性,以及部分骨水泥在聚合反应中产热等特殊特性,加入骨水泥中的抗生素要求:(1)抗菌谱广;(2)产生抗菌作用的药物浓度相对较低;(3)较少的天然耐药菌株;(4)细菌不易产生耐药性;(5)与蛋白结合较少;(6)低过敏性;(7)对骨水泥的机械性能影响不大;(8)热稳定性及化学稳定性好;(9)水溶性;(10)能从骨水泥中较好地释放^[10]。目前,还没有一种抗菌药物能满足上述所有要求,为了弥补这一不足,临床将两种具有互补作用的抗菌药物同时混入骨水泥中。万古霉素联合一种氨基糖苷类抗生素,可用于治疗假体引起的深部感染,每40 g PMMA加入2 g万古霉素+0.5 g庆大霉素可以有效治疗耐甲氧西林金葡萄菌感染^[11]。庆大霉素与万古霉素有协同作用。庆大霉素骨水泥中分别加入夫西地酸、克林霉素,可以显著提高其抗菌性能,而且夫西地酸可以抵抗耐庆大霉素菌株^[12]。

3 骨水泥中抗生素的释放

抗生素能从骨水泥中稳定持续地释放,并在局部形成较高的药物浓度是抗生素骨水泥有效控制感染的前提。在释放初期几乎所有抗生素骨水泥的抗生素释放量均极高,但几天内即出现明显下降,而低水平的抗生素释放可持续很长时间,有时甚至长达50年^[13]。Regis D等^[14]通过测定骨水泥植入1、4、24 h庆大霉素和万古霉素的血清及引流液浓度发现,庆大霉素和万古霉素在关节局部的释放及时有效,在血液中浓度低于最低检测限。

抗生素的释放受以下因素影响:骨水泥的品种、制备、表面性质、多孔性,抗生素的品种、数量。环境温度在20~40℃时,释放率与温度变化的关系不大。一般来说,抗生素骨水泥中的抗生素含量越高,释放越多,是因为抗生素主要从骨水泥占位器的表面、裂缝以及空隙释放,骨水泥中抗生素的释放可能是通过浓度梯度的弥散作用,释放浓度随时间推移逐渐降低,故抗生素的含量越高,抗生素越容易释放^[15]。

骨水泥中抗生素的释放与骨水泥的不同孔隙率密切相关,在抗生素骨水泥中加入增加孔隙的添加剂,可以达到增加抗生素释放的作用。加载抗生素的PMMA骨水泥,抗生素的释放速率较低,加入4.46%的木糖醇(相当于1.93 g木糖醇+1.36 g达托霉素+40 g骨水泥粉,混合),可以增加达托霉素的释放^[16]。在骨水泥中加入乳糖,可以大幅度增加庆大霉素的释放浓度,能够达到市售抗生素骨水泥CMW1释放庆大霉素浓度的4倍以上^[17]。小颗粒的木糖醇有利于万古霉素的释放^[18]。采用改性淀粉为添加剂制备的庆大霉素/CPC具有较佳的体外缓释效果,药量释放量达到2周以上^[19]。Dunne N等^[20]的研究显示,壳聚糖加入载有庆大霉素的骨水泥中,没有增加庆大霉素释放、防止细菌定植和生物膜形成的功效,并可降低骨水泥的机械性能。另外,Yan S等^[21]的研究显示,通过超声也可增加

骨水泥中抗生素的释放。骨水泥固相与液相混合后加入抗生素的混合方法更有利于抗生素的释出^[22]。

4 抗生素对骨水泥物理性质的影响

应用抗生素骨水泥的目的是预防感染或治疗感染。以预防感染为目的的应用,向骨水泥中添加抗生素的剂量相对较小,同时需尽量保持固化后骨水泥的机械性能以切实固定假体;以治疗感染为目的的应用,通常采用临时关节间隔物或抗生素珠链的形式,一般需要抗生素的剂量较高,而对骨水泥的机械性要求降低。

在骨水泥中添加适当剂量的抗生素不会降低其抗压强度^[14]。Dunne NJ等^[23]的研究显示,每40 g PMMA中加入多于1 g的庆大霉素,导致PMMA在压缩和四点弯曲强度的显著降低。在手动搅拌下,往含抗生素的Simplex骨水泥中加入不超过5%的万古霉素不会影响骨水泥的压缩强度,配比相同的万古霉素骨水泥在真空下搅拌比手动搅拌具有更高的强度^[24]。一般认为,每40 g骨水泥粉中加入1.0~1.5 g抗生素粉,对其色泽、黏度、起效时间、耐压力、径向抗张力均无明显影响。水剂抗生素的掺入会明显降低骨水泥的机械强度,使其脆性增加、颜色改变。当40 g骨水泥中加入抗生素超过4 g时,骨水泥的黏度明显降低,骨水泥成团困难,不能制成稳定牢固的占位器^[25]。因此,推荐40 g骨水泥中抗生素的应用不超过4 g,而二期假体植入时骨水泥中抗生素的剂量应该控制在1.0~2.0 g。

抗生素与骨水泥混合方法也可影响骨水泥力学性能,与临床上应用的商业化妥布霉素骨水泥及普通骨水泥相比,手工搅拌的妥布霉素Simplex骨水泥力学性能下降36%^[26]。

5 抗生素局部释放的安全性

抗生素骨水泥植入体内后,抗生素在关节局部释放的时间可以达数月之久。因此,在肯定抗生素在关节局部释放显示出高浓度、可持续、有效性的诸多优点的同时,人们也关注到抗生素初期的高浓度释放,是否会引发局部和全身的毒副作用,以及抗生素后期长时间低剂量的无效释放是否会导致耐药菌株的产生。

Isefuku S等^[27]的研究显示,将不同浓度的庆大霉素与松质骨的成骨样细胞一起培养4 d,当庆大霉素质量浓度>0.1 mg/ml时,3H-胸苷合成和碱性磷酸酶活性明显下降;≥0.7 mg/ml时,DNA含量减少。妥布霉素质量浓度<0.2 mg/ml时,成骨细胞复制不受影响;>0.4 mg/ml时,成骨细胞复制减少;>1 mg/ml时,可引起细胞死亡^[28]。局部高浓度的抗生素会抑制成骨细胞的复制,甚至导致细胞死亡。

无菌性关节炎患者在初次关节置管术后20周出现假体周围关节感染,使用万古霉素-庆大霉素PMMA进行二期翻修术治疗10周后,假体表面发现耐甲氧西林表皮葡萄球菌^[29]。产生耐药菌株的确切机制尚不清楚,可能与假体表面细菌生物膜的形成有关。与上述研究结果不同,Hansen EN等^[30]回顾性分析2000—2009年的初次全膝、全髋置换术后微生物感染类型、细菌耐药性,发现使用抗生素骨水泥对微生物感染类型、细菌耐药性没有显著影响。抗生素骨水泥是否会引起细菌耐药性的出现还有待进一步的研究。

关于抗生素骨水泥引起的过敏反应鲜有报道, Richter-Hintz D等^[31]报道1例患者因植入庆大霉素骨水泥发生IV型超敏反应。由于骨水泥的植入,患者出现一过性低血压、低氧血症、心律失常、心跳骤停、深静脉血栓形成、心肺功能障碍、出血(凝血功能改变)、哮喘发作等一系列并发症,统称为骨水泥植入综合征(Bone cement implantation syndrome, BCIS)。高龄女性、长期服用激素、髌骨骨折、术前伴有心血管疾病及恶性肿瘤患者更易发生BCIS^[32]。BCIS的发病机制包括骨水泥毒性学说、肺栓塞学说和脂质介质学说。姜文军等^[33]通过回顾性总结,发现BCIS的发生率并不低,在髌关节置换术中血压下降的发生率为19.8%,心电图改变的发生率为2.5%,血压下降并心电图改变的发生率为0.76%,心跳骤停的发生率为0.38%,术后深静脉血栓发生率为1.5%。韦敏等^[34]报道了1例因骨水泥综合征导致死亡的病例。

6 结语

关节感染时由于死骨或死腔存在、骨质硬化、周围瘢痕形成、局部血供差,全身应用抗生素很难在病灶组织达到有效杀菌浓度。抗生素骨水泥可以占位感染灶内的死腔,使脓液无处聚集,其局部释放的抗生素浓度可以达到有效的杀菌浓度,病灶局部缺血并不影响其疗效。但在肯定其疗效的同时,应该关注其引发并发症的风险。针对抗生素骨水泥的局部毒副作用,对细菌的选择性压力及BCIS,在使用抗生素骨水泥前,应仔细询问患者药物过敏史,排除BCIS高危人群,保证抗生素骨水泥的使用更加安全、合理、有效。

参考文献

[1] 孙启才,王祥华.抗生素骨水泥预防人工关节感染研究进展[J].国际骨科学杂志,2009,30(1):3.

[2] 钱明,潘俊,孟斌,等.聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥与Cortoss骨水泥生物学性能及聚合温度比较[J].中国组织工程研究,2012,16(16):2 935.

[3] 白峰.孔径在调节多孔rhBMP-2/CPC活性人工骨的成骨活性和降解性的作用研究[D].西安:第四军医大学,2010.

[4] 邓磊,李静,申杨勇.医用硫酸钙与磷酸钙在创伤性骨缺损的应用比较[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(49):9 783.

[5] 苏荣玉,王银龙,朱铜军,等.医用硫酸钙Osteoset在修复犬下颌骨骨缺损中的作用[J].安徽医科大学学报,2011,46(10):1 010.

[6] Bibbo C, Patel DV. The effect of demineralized bone matrix-calcium sulfate with vancomycin on calcaneal fracture healing and infection rates: a prospective study[J]. *Foot Ankle Int*, 2006, 27(7): 487.

[7] 周健,方涛林,董健.抗生素缓释载体在慢性骨髓炎治疗中的应用[J].中华临床医师杂志,2011,5(6):1 708.

[8] 郭德玉,刘冰,卢秋野.骨科手术切口感染病原菌的分布及耐药性分析[J].吉林医学,2013,34(33):6 981.

[9] 宋庆华,赵望明,许安荣,等.万古霉素骨水泥治疗骨髓炎的临床疗效分析[J].实用骨科杂志,2012,18(6):570.

[10] Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties[J]. *Orthop Clin North Am*, 2005, 36(1):17.

[11] Kelm J, Anagnostakos K, Reqitz T, et al. MRSA-infections-treatment with intraoperatively produced gentamicin-vancomycin PMMA beads[J]. *Chirurg*, 2004, 75(10): 988.

[12] Niikura T, Tsujimoto K, Yoshiya S, et al. Vancomycin-impregnated calcium phosphate cement for methicillin-resistant staphylococcus aureus femoral osteomyelitis[J]. *Orthopedics*, 2007, 30(4):320.

[13] Kuehn KD, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: mechanical and physical properties[J]. *Orthop Clin North Am*, 2005, 36(1):29.

[14] 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]. *Scientific World Journal*, 2013, doi: 10.1155/2013/752184.

[15] Drogitz O, Thorn D, Krüger T, et al. Release of vancomycin and teicoplanin from a plasticized and resorbable gelatin sponge: invitro investigation of a new antibiotic delivery system with glycopeptides[J]. *Infection*, 2006, 34(1): 29.

[16] Salehi A, Parker AC, Lewis G, et al. A daptomycin-xylytol-loaded polymethylmethacrylate bone cement: how much xylytol should be used?[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(10):3 149.

[17] Virto MR, Frutos P, Torrado S, et al. Gentamicin release from modified acrylic bone cements with lactose and hydroxypropylmethylcellulose[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(1): 79.

[18] 田志敏,韩树峰,赵福平.含不同大小木糖醇添加剂抗生素骨水泥洗提特性的研究[J].山西医药杂志,2010,39(3):226.

[19] 郜成莹,叶建东.添加剂和载药方法对庆大霉素/磷酸钙骨水泥载药系统性能及药物体外释放的影响[J].硅酸盐通报,2008,27(2):225.

[20] Dunne N, Buchanan F, Hill J, et al. In vitro testing of chitosan in gentamicin-loaded bone cement: No antimicrobial effect and reduced mechanical performance[J]. *Acta Orthop*, 2008, 79(6):851.

[21] Yan S, Cai X, Yan W, et al. Continuous wave ultrasound

脑靶向制剂研究进展

王 静^{1,2*}, 陈云建^{2#}, 杨兆祥²(1.大理学院药学与化学学院, 云南 大理 671000; 2.昆明制药集团股份有限公司, 昆明 650100)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)17-2442-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.17.47

摘要 目的: 为治疗中枢神经系统疾病的脑内给药研究提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对脑靶向制剂的研究进展进行归纳和总结。结果: 脑靶向制剂研究主要集中在趋脑性给药和克服血脑屏障上。结论: 脑靶向制剂的研究总体处于基础研究的层面, 也存在一些普遍性的问题, 但脑靶向制剂已经成为药剂学的热点研究领域, 也取得了一定进展, 具有十分广阔的应用前景和价值。

关键词 脑靶向; 趋脑性; 血脑屏障

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化, 脑部疾病如脑肿瘤、中枢神经系统感染、精神分裂症等对人类的健康影响日益增大。目前, 其治疗方法主要包括全身给药、鞘内(脑室内)注射和脑植入等, 都存在一定的局限性, 应用受到限制。脑靶向制剂是基于克服上述局限性而提出的概念, 为药物的脑内递送和脑部疾病治疗提供了可能。脑靶向制剂能使药物浓集于脑部、增加疗效、降低药物毒副作用, 已经成为

了全球神经系统疾病药物研发的热点。理想的脑靶向制剂应具备两点: 趋脑性和能够有效透过血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)。本文拟从趋脑性给药和克服BBB两方面介绍了脑靶向制剂的研究进展情况, 为治疗中枢神经系统疾病的脑内给药研究提供参考。

1 趋脑性给药系统研究

1.1 脂质体

- enhances vancomycin release and antimicrobial efficacy of antibiotic-loaded acrylic bone cement in vitro and in vivo[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2007, 82(1): 57.
- [22] 孙长根, 陈海峰, 陈春, 等. 不同时相抗生素骨水泥的释放特性研究[J]. 东南大学学报, 2012, 31(4): 460.
- [23] Dunne NJ, Hill J, McAfee P, *et al.* Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation[J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2008, 222(3): 355.
- [24] 杨玉辉, 王金成, 赵长福, 等. 万古霉素骨水泥抗压强度的影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 77.
- [25] 周勇刚, 肖逸鹏, 王岩, 等. 二期翻修在人工髌关节置换术后感染治疗中的作用[J]. 中华矫形外科杂志, 2007, 15(11): 808.
- [26] DeLuise M, Scott CP. Addition of hand-blended generic tobramycin in bone cement: effect on mechanical strength [J]. *Orthopedics*, 2004, 27(12): 1 289.
- [27] Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis[J]. *J Orthop Trauma*, 2003, 17(3): 212.
- [28] 杨玉辉, 王金成, 赵长福, 等. 万古霉素骨水泥抗压强度的影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1): 77.
- [29] Schmolders J, Hischebeth GT, Friedrich MJ, *et al.* Evidence of MRSE on a gentamicin and vancomycin impregnated polymethyl-methacrylate (PMMA) bone cement-spacer after two-stage exchange arthroplasty due to periprosthetic joint infection of the knee[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 18(14): 144.
- [30] Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, *et al.* Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(6): 1 123.
- [31] Richter-Hintz D, Rieker J, Ranch L, *et al.* Sensitivity to constituents of bone cement in a patient with joint prosthesis[J]. *Hautklin*, 2004, 55(10): 987.
- [32] 师晓琴, 彭娜, 韩保君, 等. 骨水泥植入综合征研究进展 [J]. 国际骨科学杂志, 2009, 30(3): 186.
- [33] 姜文军, 王志波, 于文杰, 等. 髌关节置换术中骨水泥反应综合征发生率分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(12): 1 144.
- [34] 韦敏, 吴昌强, 符光. 骨水泥植入综合征死亡1例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 5 184.

* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型及标准。E-mail: 1542176091@qq.com

通信作者: 高级工程师。研究方向: 药物新剂型及标准。电话: 0871-68319868-2044。E-mail: chyjkm@163.com

(收稿日期: 2014-12-26 修回日期: 2015-05-04)

(编辑: 陶婷婷)