

· 综述 ·

载药磷酸钙骨水泥治疗慢性骨髓炎研究进展

陈红卫, 黄洪斌, 赵钢生, 季向荣

(义乌市中心医院骨科, 浙江 义乌 322000)

【摘要】 抗生素缓释系统具有局部抗生素浓度高, 全身毒副作用小, 缓慢释放, 持续时间长等优点, 已逐渐成为治疗慢性骨髓炎的一种重要方法。载药磷酸钙骨水泥(CPC)具有药物载体和修复骨缺损的双重作用, 且能诱导骨的生长并同步降解, 是一种理想的安全可靠的抗生素缓释载体材料。在彻底病灶清除的基础上用载药 CPC 植入骨缺损处为治疗慢性骨髓炎的一种理想的行之有效的办法, 具有操作简便、效果佳、住院时间短等优点。本文拟就载药磷酸钙骨水泥的生物特性、实验研究和临床应用等方面作一综述。

【关键词】 载药磷酸钙骨水泥; 慢性骨髓炎; 抗生素

Treatment of chronic osteomyelitis with antibiotic-loaded calcium phosphate cement CHEN Hong-wei, HUANG Hong-bin, ZHAO Gang-sheng, JI Xiang-rong. Department of Orthopedics, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang, China

ABSTRACT The antibiotic delayed release system which has the characteristics of high local antibiotic concentration, few adverse effects, slow release and long duration, has become one of important methods of treating chronic osteomyelitis. Because of its double action as drug carrier and bone repair material which can induce bone growth and degrade synchronously, drug impregnated calcium phosphate cement (diCPC) is an ideal and safe antibiotic slow release carrier. After clearing focus thoroughly, defect implant with diCPC is an effective method, which has the virtues of convenient operation, good effects and short staying time etc. This paper aims to summarize the biological properties, experimental study and clinical application of diCPC.

Key words Antibiotic-loaded calcium phosphate cement; Chronic osteomyelitis; Antibiotic

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(1): 79-81 www.zggszz.com

慢性骨髓炎临床常见, 由于慢性骨髓炎常存在死骨、死腔及瘢痕组织, 局部缺乏血液供应, 全身应用抗生素在局部难以达到有效抑杀菌浓度, 易产生耐药性, 以至于常规治疗效果不佳。但抗生素缓释系统具有局部抗生素浓度高, 全身毒副作用小, 缓慢释放, 持续时间长, 住院时间短, 花费少等优点, 已逐渐成为治疗慢性骨髓炎的一种重要方法。磷酸钙骨水泥(CPC)载药后仍具有良好的组织相容性、骨传导作用和可被生物降解性^[1], 其基础研究和临床应用显示了良好的效果。本文就载药 CPC 治疗慢性骨髓炎的实验研究和临床研究做一综述。

1 磷酸钙骨水泥的特性

寻找一种既可充填骨缺损又可将药物载入其中, 使之在局部缓慢释放的生物材料载体, 是许多学者追求的目标。自固化磷酸钙骨水泥是 Brown 和 Chow 于 20 世纪 80 年代研制出来的快速凝固型、非陶瓷型羟基磷灰石类骨水泥材料, 由数种磷酸钙盐粉末和固化液两部分组成, 在使用时按比例调和, 调和物呈膏状, 在体内条件下发生固化反应, 约 4 h 后转变成含

微孔的羟基磷灰石晶体, 它可以自行固化, 固化时间为 3~15 min。CPC 具有以下特点^[2]: ①在人体生理条件下能自行固化, 固化反应温和, 不产生高温, 能作为多种药物的载体, 对药物活性无影响; ②生物相容性好, 固化产物为 CHA, 与天然骨相类似, 能诱导骨的生长并同步降解, 降解速度与成骨速度相当; ③手术植入操作方便, 可以根据需要任意塑形; ④具有较高的强度, 抗压强度介于松质骨与皮质骨之间。CPC 与组织亲和性好, 引导骨爬行, 其降解速度和骨爬行速度同步^[3]。CPC 无刺激性气味, 对人体组织没有任何损伤, 安全、无毒性。Gruniger 等进行了 CPC 的生物学安全性试验^[4], 结果显示 CPC 对离体细胞无毒性或致突变作用, 组织学上未见动物体不良的组织细胞反应, 7 周后植入的 CPC 未见吸收, 被紧紧地固定于骨洞内。王文波等^[5]通过骨内植入试验、肌肉内植入试验、Ames 试验、微核试验及 UDS 试验发现, CPC 的浸出液对细胞的生长无抑制作用, 对体细胞的遗传物质无损害作用, 无致基因突变作用, 植入体内后, 无异物反应, 其具有良好的生物相容性, 是安全可靠的生物材料。

2 实验研究

由于载药 CPC 具有可同时作为药物载体和修复骨缺损的特点, 加之其他的诸多优势^[6], 近来对 CPC 作为药物载体的

基金项目: 义乌市科技攻关项目(编号: 2006-G3-15)

通讯作者: 陈红卫 Tel: 0579-85209804

实验研究已取得了一定的成果。

2.1 载药 CPC 药物释放特性研究 对 CPC 载药后药物的活性和药物的释放时间已有较多的研究,张进军等^[7]实验证明头孢哌酮钠磷酸钙骨水泥中头孢哌酮钠的活性不但没被破坏,反而具有良好的缓释作用和明显的生物学性能。Ratier 等^[8]研究妥布霉素对 CPC 材料特性的影响,发现当妥布霉素含量<7%时,磷酸钙骨水泥机械强度未发生明显改变,而且妥布霉素释放时间长达 21 d。Sanchez 等^[9]用磷酸钙与 20%的聚乳酸制成复合材料后加入 0.75 ml/g 庆大霉素,通过体内外释放情况和体内成骨实验研究,结果表明,该缓释系统能够持续释放庆大霉素的有效杀菌浓度长达 4 周,并有明显骨形成。

药物的释放受许多因素影响:①载药量:释放速度与载药量有关,磷酸钙骨水泥装药的量越高,早期药物释放率越大,释放持续时间越长,但早期释放量占总量的比率反而下降^[10]。②粉液比:研究表明,磷酸钙骨水泥的孔隙率与其粉液比呈正相关,增加液相体积可增加其基质中的孔隙率,提高药物在其孔隙率中的扩散程度,从而加速药物的释放^[11]。③钙离子浓度:随着钙离子浓度的增高,药物的释放总量减低。④CPC 晶体颗粒、厚度及放置部位:CPC 晶体颗粒越大,颗粒表面积越大,颗粒间的孔隙越大,所载药物的量越多,释放速度越快。对均质载药 CPC(即药物和 CPC 调和均匀),药物释放与 CPC 的厚度无关,而对非均质载药 CPC(即药物被 CPC 覆盖),药物释放与 CPC 的厚度有关。载 6-MP 厚度为 1、2、3 mm 的 CPC 在 570 h 的释放量分别为 16、8、1 mg,且放置在骨缺损区的释放量要高于髓腔和溶解支架^[12]。载药 CPC 的固化时间随加入药物剂量增加而缩短,这是由于与抗生素的加入降低了固化体系的 pH 值,使固相成分水解加速所致,故 CPC 粉末调和时,不可滴入太多的抗生素,以防 CPC 无法正常固化。固化强度也随药量的增加而降低,在用于修复骨缺损时所复合的药量在 5%以内是安全的,对固化时间和生物力学性能影响不大,适于临床应用^[2]。

2.2 载药 CPC 治疗慢性骨髓炎的动物研究 载药 CPC 中药物的释放是药物在 CPC 微孔内通过弥散作用来完成释放,国内外不少学者在 CPC 中载入不同的抗生药物植入动物骨体内,均获得了满意的治疗效果。王传军等^[11]用 CPC 携带 6.5%的妥布霉素将其植入兔股骨外侧髁与骨干交界处,观察 3 个月,表明该药物缓释系统不但能释放高浓度的妥布霉素,而且具有良好的成骨能力。Lazarettos 等^[13]用载有抗生素替考拉宁的磷酸钙骨水泥植入兔股骨内,证实可根治耐药性骨髓炎,且有新骨形成,可修复骨缺损。吴宏斌等^[14]用其作为载体与环丙沙星制成磷酸钙骨水泥/环丙沙星缓释药丸植入兔体内,结果显示,在 30 d 内骨和肌肉组织均有较高浓度的环丙沙星,而血中药物浓度极低。Stallmann 等^[15]用载有庆大霉素的磷酸钙骨水泥预防兔股骨骨髓炎,实验证实兔股骨接种金黄色葡萄球菌后,植入载有庆大霉素的磷酸钙骨水泥,3 周后组织学检查和定量细菌培养结果显示磷酸钙骨水泥组无菌率为 5/6,而对照组仅为 1/6。Shirliff 等^[16]用羟基磷灰石载万古霉素治疗兔股骨骨髓炎,治愈率达 81.8%,而载万古霉素聚甲酸丙烯酸甲酯骨水泥珠治愈率为 70%,系统静脉用抗生素治愈率低于 50%。作者认为该载体具有不影响药物的杀菌活性、生物

相容性好、不用二次手术取出和可增加机械强度等优点。目前为止,金黄色葡萄球菌仍是最常见的骨髓炎致病菌,近来耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)逐渐增多,金黄色葡萄球菌通过不同的机制对氨基甙类、大环内酯类、氯霉素和四环素等耐药,但通常对万古霉素、替考拉宁敏感,万古霉素属快效杀菌剂,对 MRSA 具有极佳的抗菌效果^[18],许多学者在治疗骨髓炎的研究时,常把万古霉素作为首选药物。最近,抗生谱广、效力强而毒副作用小的喹诺酮类药物受到更多的重视,因为它们能顺利地渗入到血管不丰富的感染部位,且基本上对所有可能引起慢性骨髓炎的病原体都有抗菌作用,少见严重不良反应。

3 临床研究

随着交通事故的急速增加,开放性骨折和高能量损伤所致的骨折也随之增多,骨髓炎的患者也逐渐增多,给临床带来一定的挑战。传统的治疗方法是病灶清除并辅以全身抗生素治疗,对病灶清除后残留的骨缺损不能 I 期植骨修复,原则上须感染控制后再行 II 期植骨,但这势必会延长治疗时间,增加治疗难度,也增加患者的伤痛和经济负担。慢性骨髓炎由于静脉或口服应用抗菌药物在骨中常不能达到有效浓度,不能取得满意效果。载药系统的局部应用被认为是治疗慢性骨髓炎的有效方法之一^[19],随着磷酸钙骨水泥的基础研究和实验研究的不断深入,近年来已逐步在临床上应用并取得了一定的临床疗效^[20]。杨晓彤等^[21]用含妥布霉素的磷酸钙人工骨治疗外伤性骨髓炎 18 例,均临床治愈,无不良反应,经 8~11 个月随访无复发。沈万祥等^[22]用载药磷酸钙骨水泥治疗慢性骨髓炎 11 例,创口均 I 期愈合,术后检测未发现耳毒性及肾毒性等不良反应,经 1~2.5 年随访无复发。陈红卫等^[23]行彻底清创后, I 期植入载药自固化磷酸钙骨水泥治疗慢性骨髓炎患者 8 例,随访时间为 11~35 个月,1 例发生术后伤口表浅感染,随访期间均无骨髓炎复发,未见明显的全身反应,认为在病灶清除后, I 期将载药自固化磷酸钙骨水泥植入残留的感染性骨缺损是治疗慢性骨髓炎的较理想的方法。杨星光等^[24]对 36 例创伤性骨髓炎患者 I 期采用彻底清创,植入 Septopal 珠, II 期取出 Septopal 珠,行载药自固化磷酸钙骨水泥填充骨缺损区, I 期治愈率为 86.1%,认为磷酸钙骨水泥结合 Septopal 珠治疗创伤性骨髓炎具有治疗彻底,骨缺损修复好,能较好恢复负重肢体功能的优点。

综上所述,有关载药自固化磷酸钙骨水泥的力学性能、生物特性、临床应用等方面的研究正在蓬勃发展,CPC 具有药物载体和修复骨缺损的双重作用,且能诱导骨的生长并同步降解,对人体组织没有任何损伤,安全、无毒性,是一种理想的安全可靠的抗生素局部缓释载体材料。在彻底病灶清除的基础上用载药 CPC 植入骨缺损处治疗慢性骨髓炎,具有操作简便、效果佳、住院时间短,花费少等优点,可作为治疗慢性骨髓炎的一种理想的行之有效的的方法,该技术的应用具有重要的经济和社会意义。

参考文献

1 王传军,陈统一,张健,等. 载药妥布霉素人工骨修复骨缺损的动物试验. 复旦学报,2001,28(6):473-476.
2 苗军,刘春蓉,王继芳,等. 复合抗生素对磷酸钙骨水泥理化性质

- 影响作用的研究. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(3): 230-232.
- 3 闵若良, 苏昌祺, 付阳, 等. 自固化磷酸钙人工骨修复小儿局部骨缺损的临床应用. 上海生物医学工程, 2002, 23(1): 11-15.
 - 4 王文波, 陈统一, 陈中伟. 羟基磷灰石水泥人造骨的研究进展. 中华创伤杂志, 1997, 13(2): 127-129.
 - 5 王文波, 陈中伟, 陈统一, 等. 自固化磷酸钙人工骨的生物学安全性试验研究. 中国生物医学工程学报, 2001, 20(3): 193-199.
 - 6 陈统一, 王文波, 李力, 等. 自固化磷酸钙人工骨修复四肢骨缺损的初步临床应用. 中华创伤杂志, 1999, 15(3): 184-186.
 - 7 张进军, 银存举, 吴国萍, 等. C-CPC-C 药物释放特性的研究. 北京军区医药, 2001, 13(2): 86-88.
 - 8 Ratier A, Gibson I, Best SM, et al. Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline. Biomaterials, 2001, 22(9): 897-901.
 - 9 Sanchez E, Baro M, Soriano I, et al. In vivo-in vitro study of biodegradable and osteointegrable gentamicin bone implants. Eur J Pharm Biopharm, 2001, 52(2): 151-158.
 - 10 Radin S, Campbell JT, Ducheyne P, et al. Calcium phosphate ceramic coatings as carriers of vancomycin. Biomaterials, 1997, 18(8): 777-782.
 - 11 Hamanishi C, Kitamoto K, Tanaka S, et al. A self-setting TTCP-DCPD apatite cement for release of vancomycin. J Biomed Mater Res, 1996, 33(3): 139-143.
 - 12 杨莽, 张彩霞, 陈德敏. 磷酸钙骨水泥药物缓释载体研究进展. 国外医学: 生物医学工程分册, 2002, 25(1): 8-12.
 - 13 Lazaretto J, Efstathopoulos N, Papagelopoulos PJ, et al. A bioresorbable calcium phosphate delivery system with teicoplanin for treating MRSA osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res, 2004, 423: 253-258.
 - 14 吴宏斌, 郑启新, 徐逢仁, 等. 局部缓释药丸防治开放性骨折感染的实验研究. 中华创伤杂志, 1998, 14(4): 226-229.
 - 15 Stallmann HP, Faber C, Bronckers AL, et al. Osteomyelitis prevention rabbits using antimicrobial peptide hLF1-11 or gentamicin-containing calcium phosphate cement. J Antimicrob Chemother, 2004, 54(2): 472-476.
 - 16 Shirtliff ME, Calhoun JH, Mader JT. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. Clin Orthop Relat Res, 2002, 401: 239-247.
 - 17 戴自英, 刘裕昆, 汪复. 实用抗菌药理学. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1998. 222-225.
 - 18 Joosten U, Joist A, Gosheger G, et al. Effectiveness of hydroxyapatite-vancomycin bone cement in the treatment of Staphylococcus aureus induced chronic osteomyelitis. Biomaterials, 2005, 26(25): 5251-5258.
 - 19 Choi SH, Kim CK, Cho KS, et al. Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) on healing in 3-wall intrabony defects in dogs. J Periodontol, 2002, 73(1): 63-72.
 - 20 杨晓彤, 吴波以, 黄文铎. 含妥布霉素的磷酸钙骨水泥对外伤性骨髓炎作用的观察. 创伤外科杂志, 2001, 3(增刊): 31-33.
 - 21 沈万祥, 孙伟方, 王路, 等. 载药磷酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎. 中国骨伤, 2005, 18(6): 360-361.
 - 22 陈红卫, 赵钢生, 鲍丰, 等. 载药自固化磷酸钙人工骨治疗慢性骨髓炎. 中国骨与关节损伤杂志, 2005, 20(10): 673-675.
 - 23 杨星光, 于晓雯, 王韬, 等. 自固化磷酸钙人工骨结合 Septopal 珠治疗创伤性骨髓炎. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(15): 1146-1148.

(收稿日期: 2007-03-18 本文编辑: 王宏)

中国中医科学院望京医院骨伤科和风湿科 进修招生通知

中国中医科学院望京医院(中国中医科学院骨伤科研究所)为国家中医药管理局批准的全国中医骨伤专科医疗中心和“全国重点骨伤学科”单位。全院共有床位 500 余张,其中骨伤科床位近 300 张。骨伤科高级专业技术职称人员 40 余名,博士生导师 8 名,硕士生导师 15 名,具有雄厚的骨伤科临床、教学与科研能力,是全国中医骨伤科医师培训基地。开设创伤、脊柱、骨关节、关节镜及推拿等专科,在颈椎病、腰椎间盘突出症、骨关节炎、创伤骨折、■外翻等专病方面的治疗独具特色,部分专病的治疗在国内居领先水平,在国际上享有盛誉。每周三安排知名专家授课,为中、西医骨科医师培训提供充裕的理论学习与临床实践的机会。

风湿免疫科为国家中医药管理局风湿病重点专病单位,具有较深厚的风湿病研究基础及先进的研究设施,治疗风湿类疾病有独特疗效。

我院每年 3、9 月招收两期进修生(要求具有执业医师资格),每期半年或 1 年(进修费 3 600 元/年)。欢迎全国各地中、西医师来我院进修学习。

Http://www.wjhospital.com.cn

地址:北京市朝阳区花家地街中国中医科学院望京医院医务处 邮编:100102 电话:(010)64721263 联系人:苏霞。

乘车路线:404、416、420、701、707、710、952,运通 101、107、201 路等到望京医院(花家地街)下车。

北京站:乘 420 路公共汽车可直达;乘 403 至丽都饭店换 404 路望京医院(花家地街)下车。

北京西客站:823 路公共汽车至东直门换 404 路至望京医院。