

# 抗生素骨水泥治疗感染创面研究进展

郝梓伊<sup>1</sup>, 刘宇<sup>2</sup>, 徐刚<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

<sup>2</sup>唐山市工人医院烧伤整形科, 河北 唐山

<sup>3</sup>唐山市人民医院院办, 河北 唐山

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月8日

## 摘要

感染是创面愈合过程中最严重的并发症之一。创面感染后可使创面延迟愈合或不愈合, 若感染未能得到有效控制, 则极易形成慢性难愈性创面, 甚至可导致全身感染从而危及生命。国内外近年来应用骨水泥作为抗生素的载体来治疗感染创面逐渐成为主流。抗生素骨水泥(Antibiotic-loaded bone cement, ALBC)具有局部抗感染作用、促进创面愈合、减少患者手术次数、住院时间及住院费用等生活负担等优点。本综述对ALBC治疗感染创面的机制、抗生素的选择、安全性与毒性及临床治疗效果进行总结, 为感染创面的治疗提供参考。

## 关键词

抗生素骨水泥, 感染创面, 创面愈合, 安全性, 综述

# Research Progress of Antibiotic-Loaded Bone Cement in Treating Infected Wounds

Ziyi Hao<sup>1</sup>, Yu Liu<sup>2</sup>, Gang Xu<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

<sup>2</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

<sup>3</sup>Hospital Office, Tangshan People's Hospital, Tangshan Hebei

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 29<sup>th</sup>, 2023; published: May 8<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Infection is one of the most serious complications in the process of wound healing. Infection of the

\*通讯作者。

文章引用: 郝梓伊, 刘宇, 徐刚. 抗生素骨水泥治疗感染创面研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7115-7121.

DOI: 10.12677/acm.2023.135994

wound can cause delayed healing or non-healing of the wound, and if the infection is not effectively controlled, it is very likely to form a chronic refractory wound, which can even lead to systemic infection and thus endanger life. The application of bone cement as a carrier of antibiotics to treat infected wounds has gradually become mainstream in recent years both domestically and internationally. Antibiotic-loaded bone cement (ALBC) has the advantages of local anti-infective effects, promoting wound healing, and reducing the burden of living such as the number of surgeries, length of hospital stay, and hospital costs for patients. This review summarizes the mechanisms, antibiotic selection, safety and toxicity, and clinical outcomes of ALBC for the treatment of infected wounds.

## Keywords

Antibiotic-Loaded Bone Cement, Infected Wounds, Wound Healing, Security, Overviews

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

创面愈合的过程较为复杂，通常分为三个阶段，分别是：炎症渗出、细胞增殖及组织重塑[1]。若愈合过程中出现再次损伤、持续的压力、感染、缺血等影响因素时，都会使普通创面转变成慢性难愈性创面。创面感染则是愈合过程中最常见且较难解决的干扰因素[2]，主要是由于病原菌耐药性的增加以及创面细菌生物膜的形成[3]。当细菌侵入创面后大量繁殖，会产生有害的毒性物质，造成创面迁延不愈，使病人疼痛增加、住院时间延长、住院费用增加、致残率增加、生活质量下降[2]。载抗生素骨水泥作为新型的生物材料，可局部释放高浓度抗生素、破坏细菌生物膜[4]及降低耐药性[5]，以达到预防和治疗感染的目的。

## 2. 抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)

目前常用骨水泥的主要成分是聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)，因其容易加工、具有良好的力学性能和生物稳定性而成为现代医学中特别常见的生物材料[6]。PMMA 骨水泥最早在 20 世纪 30 年代时用作牙科医用材料，而后在骨科领域应用较为广泛[7]，主要用于修复大段长骨缺损、关节置换、骨折内固定术等。由于 PMMA 骨水泥是一种不可降解的生物材料，与骨的粘附性较差，其本身又缺乏抗菌特性，所以导致骨与骨水泥缝隙间极易发生细菌黏附和感染[6]。为了解决这个问题，将 PMMA 骨水泥作为抗生素的载体，可以很好地对抗细菌感染[8]，还可以填塞创面死腔从而有效地减少细菌的定制[9]，同时在骨水泥周围形成生物诱导膜促进创面愈合[10]。

## 3. 抗生素骨水泥治疗感染创面作用机制

### 3.1. 减轻局部炎症反应

细菌感染是导致急慢性创面难以愈合的关键因素，细菌感染会引起创面周围发生严重的炎症反应，而 ALBC 可以通过覆盖在创面表面上，持续将抗生素直接释放在由细菌感染的创面上，根据分泌物培养的药敏结果，ALBC 中的抗生素可进行更换，从而更加高效和精准地杀灭细菌，减轻局部的炎症反应。最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)是评价抗生素有效性的最重要参数之一，不同细菌

或菌株所测得的 MIC 值有所不同[8]。而 ALBC 可以为局部提供比 MIC 高出数倍的抗菌素，既能在体内防止细菌粘附，也能防止生物膜形成[4]。

### 3.2. 促进创面愈合

谭斌[10]等研究表明 ALBC 覆盖在创面上释放抗生素的同时，也可以在骨水泥周围产生诱导膜(IM)。IM 即骨水泥周围形成的一层 1~2 mm 厚、血运丰富的纤维样结构[11]，Pelissier P 等[12]研究表明 IM 与骨膜组织结构类似，主要由上皮样细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞和胶原蛋白组成。成纤维细胞通过有丝分裂增殖，并在 4~6 天内开始合成和分泌大量的胶原纤维和基质成分，与毛细血管共同形成肉芽组织，填补伤口组织缺损，从而促进创面愈合[13]。此外，IM 还可以分泌多种生长因子，包括转化生长因- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、成纤维细胞生长因子(FGF-2)、血管内皮生长因子(VEGF)等[12]。其中，在创面修复过程中，TGF- $\beta$ 1 作为成纤维细胞最强的趋化因子，能够趋化成纤维细胞向基底迁徙增殖，促进胶原蛋白分泌，形成临时的细胞外基质，从而促进肉芽组织形成[14] [15]，FGF-2 可以促进毛细血管内皮细胞增殖与分化，为创面提供血液供应，加速肉芽组织生长，利于表皮再生，VEGF 则可以使血管内皮细胞增殖、迁移、分化为功能性血管，从而给创面提供充足的氧气和营养，达到促进创面愈合的目的[15]。

## 4. ALBC 中抗生素的选择

应用在感染创面上的 ALBC 侧重点不同于骨科领域，骨科领域中 ALBC 既要保证骨水泥的机械性能又要保证有足够的抗生素释放来对抗感染，用于感染创面的 ALBC 则侧重对抗感染。故仅需要符合以下要求。

### 4.1. 应具备高温稳定性。

PMMA 骨水泥混合时温度可增加到 60°C~80°C，抗生素需要满足在该范围内不会被降解或降低活性，也不会高温下产生有毒物质[16]。已被证实高温会降低活性的抗生素有：氯霉素、甲磺酸盐以及四环素，而青霉素类虽然可溶性及热稳定性较好，但是致敏率较高[4]。

### 4.2. 应选择广谱抗生素。

水泥中加入的抗生素需对容易引起感染的微生物有效，尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性需氧杆菌[16]。目前万古霉素、庆大霉素、妥布霉素及克林霉素等已被美国食品和药物管理局批准负载在骨水泥内[17]。

### 4.3. 应具备在水中有很高的溶解度

由于 PMMA 骨水泥不能被人体所吸收，且新生血管不可进入到骨水泥内，抗生素需要溶于组织液才从骨水泥内被释放，这就要求加入的抗生素必须有良好的水溶性[4]。抗生素的溶解能力可决定骨水泥中抗生素的洗脱效果[18]。

## 5. 抗生素骨水泥中抗生素的释放

提高 PMMA 骨水泥的孔隙率会增加骨水泥中抗生素的释放，而骨水泥中抗生素释放的速率又是决定 ALBC 抗菌活性的关键因素[19]。

### 5.1. 骨水泥制备方法可改变骨水泥的孔隙率

外科手术中，制备骨水泥通常有两种方式，分别为手工搅拌和真空搅拌。有研究发现骨水泥制备方

式的不同会导致抗生素释放的量有所改变[20]。手工混合较真空混合所制备的水泥更有利于抗生素的释放[4]。手工混合的水泥由于孔隙率的增加可得到商业混合的水泥的5倍万古霉素和2倍庆大霉素的洗脱[21]。

## 5.2. 加入抗生素的性状可改变骨水泥的孔隙率

Chang 等人[22]在体外研究中发现载液体万古霉素的 ALBC 比载粉末状万古霉素的 ALBC 呈现出 3.3 倍的释放量,且在培养基上液体组洗脱液样品的抑制区范围明显大于粉末组。进一步证实了较高的洗脱率可降低耐药率的同时充分发挥更好的抗菌作用,从而达到缩短治疗时间的作用。

## 5.3. 双抗生素骨水泥(DALBC)联合可改变骨水泥的孔隙率

骨水泥中混入一种以上抗生素可增加骨水泥的孔隙率,可发生一种或两种抗生素的协同洗脱[22]。这是因为易溶性药物释放后,可在水泥介质中打开空腔和裂缝,增加了骨水泥的孔隙率,从而更有利于剩余抗生素从骨水泥最外层洗脱[23]。经骨水泥释放的抗生素浓度在最初几天时较高,几周后其释放的浓度往往低于最小抑制浓度[24]。当所释放的抗生素长期低于最低抑菌浓度(MIC),可使细菌产生耐药性[25]。这种协同效应可以通过增加孔隙率的方式增加抗生素释放及延长洗脱时间,在较长的一段时间里保证抗生素处于 MIC,从而降低耐药性的发生[5] [26]。Sanz-Ruiz P 等人[27]的研究中显示双抗生素组术后感染率为 0%,而单一抗生素组术后感染率为 4.1%,同时该研究中也证实双抗生素组中发生耐药比例小于单一抗生素组。

## 6. 抗生素骨水泥的安全性及毒性

### 6.1. 安全性

在手术部位覆盖 ALBC 可以使手术部位保持较高的药物浓度,要想不发生不良反应及毒性的前提下,通过静脉给予抗生素的方式无法达到如此高的局部创面药物浓度[25]。且经抗生素骨水泥释放入血的药物量非常少并且相对恒定,不会达到中毒剂量,具有一定的安全性[24]。

### 6.2. 毒性

临床上应用 ALBC 预防和治疗感染过程中发生不良反应主要有以下两种原因,一种是由于骨水泥本身引起的骨水泥植入综合征(Bone cement implantation syndrome, BCIS) [30],另一种主要是骨水泥内承载的抗生素的毒性所引起的不良反应[32]-[37],其他原因尚不明确。

#### 6.2.1. 骨水泥植入综合征(BCIS)

骨水泥植入综合征(Bone cement implantation syndrome, BCIS)是指骨水泥植入到体内后所引起的一系列临床症状,包括低血压、严重的低氧血症、心肌梗死、肺动脉高压、哮喘发作等[28]。BCIS 发病机制尚未明了,主要有包括栓塞学说、骨水泥单体中毒学说、组胺释放与过敏反应学说等[29],栓塞通常发生在髋关节置换术中,是由于手术过程中髓内压力增高成为了栓子进入血液中驱动力[30]。Qin 等人[30]报道了一篇由于胫骨骨折固定术后导致左胫骨慢性骨髓炎的患者,因应用含万古霉素的 ALBC 覆盖在骨创面后诱导 BCIS,该病例出现 BCIS 考虑可能是由于骨水泥单体具有穿透性可经创面吸收所致。目前针对 BCIS 以预防为主,有症状需及时进行救治,及时解除血流动力学不稳定状态、积极吸氧和防治二氧化碳蓄积以及密切监测凝血功能[31]。

#### 6.2.2. 抗生素的毒性

载万古霉素、妥布霉素及庆大霉素骨水泥是比较常见的,同时也存在不同程度的全身毒性[8]。Paul A G de Klaver 等人[32]报道了 1 例 70 岁因左髋关节化脓性关节炎引起脓毒症的患者在植入 120 颗庆大霉素

珠治疗 10 天后突然发生双侧听力丧失,且在静脉注射 400 mg 庆大霉素 12 天后出现了可逆性听力丧失。Çöbden A 等人[33]的研究中,应用载庆大霉素骨水泥组中 40 例患者中有 8 例患者术后发生了听力阈值偏移,根据 ASHA 标准被诊断为耳毒性,而对照组未观察到耳毒性。此外,James A 等人[34]报道了一例在植入含万古霉素及妥布霉素 ALBC 后发生急性肾功能衰竭(ARF)的病例。Koo KH 等人[35]报道了在 22 例髌关节垫片植入(庆大霉素、万古霉素、头孢噻肟各 1 g)术中,术后发生肝功能衰竭 2 例、骨髓抑制 2 例。Cabrita 等人[36]报道了在 33 例髌关节垫片植入术(1 g 妥布霉素 + 1 g 万古霉素)中,术后发现了 1 例及 ARF 和 3 例过敏反应。上述不良反应报道中均在去除 ALBC 后得到了恢复。

上述报道中提示局部联合使用两种具有毒性的抗生素有一定几率会发生不良反应。当同时联合静脉给予具有毒性的抗生素时,可能会引发 ARF [32] [37]。

## 7. 抗生素骨水泥治疗感染创面进展

ALBC 被认为是临床应用中最稳定的抗生素载体之一[38]。最近的证据表明 ALBC 不仅仅被广泛应用于在修补大段骨缺损、骨折内固定术中充当填充物,在降低全关节置换[39]术后感染率、改善软组织伤口[40] [41]及感染创面感染症状等领域中也广泛应用。Liu 等[40]首次在一项前瞻性观察 ALBC 联合 VSD 治疗开放性软组织损伤治疗效果的研究中,实验组(ALBC + VSD) 23 例患者均在 4 周内愈合,术后随访一年,全部患者均无感染复发;对照组(VSD) 23 例患者中 15 例于 6 周内愈合,8 例于 8 周内愈合,且在术后随访的一年中,有 3 例患者在出院后 2 个月内发生创面破裂;这一研究发现在治疗软组织损伤及感染创面时,加用 ALBC 可使伤口愈合速度加快、住院时间缩短及防止感染复发。Li 等[40]评估应用 ALBC 联合负压引流装置治疗伴有骨外露的皮肤软组织缺损效果,术后全部患者在拆除 ALBC 经过定期更换敷料或行中厚皮片移植术后完全治愈,且末次随访中全部患者患肢皮肤光滑平整,未见明显瘢痕组织,皮肤可见轻微色素沉着。Sun 等[38]回顾性研究了 32 例采用 ALBC 联合真空辅助闭合装置(VAC)治疗 Wagner 3~4 级糖尿病足感染患者的效果,发现与单一使用 VAC 装置治疗相比,患者愈合时间明显缩短,且术后并发症也明显减少。Liu 等人[42]的回顾性研究证实了与常规清创相比较,对于不满足血管重建手术标准的糖尿病足溃疡感染创面在植入 PMMA 后可形成 IM,从而促进创面愈合,使患者住院期间进行清创手术次数减少,住院时间明显缩短,在术后 17 个月内里存活率大大提高。Vara S 等人[43]分享了 5 例应用 ALBC 治疗糖尿病足感染、骨髓炎等感染创面后成功保肢的案例。

## 8. 总结与展望

当前,应用局部抗生素逐渐成为治疗感染创面的主流手段,骨水泥中添加抗生素可使抗生素在局部创面稳定而长久的释放。应用 ALBC 治疗软组织感染及糖尿病足溃疡等感染创面具有很好的临床效果,可以明显地缩短患者住院时间、减少手术次数及有效地提高了保肢率,为患者及其家属减轻了生活负担。感染创面的治疗首先应着重治疗感染,无需过多关注骨水泥机械性能是否发生改变,只要不会影响水泥凝固即可。这样应用在感染创面上的 ALBC 有更多的改良空间,例如:ALBC 中所加入的抗生素种类、剂量及性状有了更多的选择,制备方式也并不是必须使用真空混合装置,相反地,手工混合的 ALBC 拥有更好的洗脱性,同时也可以再度节省病人的花销。此外,ALBC 应用在感染创面上仍有问题需要解惑,例如:载庆大霉素和(或)万古霉素等抗生素的骨水泥治疗创面感染时是否会引起耳毒性、肾毒性等不良反应仍需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] Martin, P. (1997) Wound Healing—Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science*, 276, 75-81. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.75>

- [2] 吕阳. 慢性难愈性创面的临床与基础研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022. <https://doi.org/10.26921/d.cnki.ganyu.2022.000098>
- [3] 陈兴阳, 陈雷, 吉希杰. 感染性慢性难愈合创面病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2021, 33(2): 86-90.
- [4] 杨玉辉. VCM-PMMA 治疗骨科感染的基础与临床应用研究及 PCL-PMMA 新材料的实验研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [5] Jackson, J., Lo, J., Hsu, E., *et al.* (2021) The Combined Use of Gentamicin and Silver Nitrate in Bone Cement for a Synergistic and Extended Antibiotic Action against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Materials*, **14**, Article No. 3413. <https://doi.org/10.3390/ma14123413>
- [6] Wekwejt, M., Michno, A., Truchan, K., *et al.* (2019) Antibacterial Activity and Cytocompatibility of Bone Cement Enriched with Antibiotic, Nanosilver, and Nanocopper for Bone Regeneration. *Nanomaterials*, **9**, Article No. 1114. <https://doi.org/10.3390/nano9081114>
- [7] Chen, L., Tang, Y., Zhao, K., *et al.* (2019) Fabrication of the Antibiotic-Releasing Gelatin/PMMA Bone Cement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **183**, Article ID: 110448. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110448>
- [8] Wall, V., Nguyen, T.-H., Nguyen, N. and Tran, P.A. (2021) Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines*, **9**, Article No. 26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026>
- [9] 李嵩鹏, 郑威, 徐振文, 等. 抗生素骨水泥覆盖治疗感染性创面的疗效观察[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(7): 522-527.
- [10] 谭斌, 王振林, 李登博, 等. 抗生素骨水泥封闭创面诱导膜植皮修复肌腱外露创面[J]. 中国骨伤, 2020, 33(6): 564-566. <https://doi.org/10.12200/j.issn.1003-0034.2020.06.015>
- [11] Wang, X., Wei, F., Luo, F., Huang, K. and Xie, Z. (2015) Induction of Granulation Tissue for the Secretion of Growth Factors and the Promotion of Bone Defect Repair. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **10**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s13018-015-0287-4>
- [12] Pelissier, P., Masquelet, A.C., Bareille, R., Mathoulin Pelissier, S. and Amedee, J. (2004) Induced Membranes Secrete Growth Factors Including Vascular and Osteoinductive Factors and Could Stimulate Bone Regeneration. *Journal of Orthopaedic Research*, **22**, 73-79. <https://doi.org/10.2165/00019053-200422002-00008>
- [13] 彭思凯. 羧甲基壳聚糖促进创伤愈合机理的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2011.
- [14] 蔡亮鸣, 叶慧清, 杨丽芬, 等. TGF- $\beta_1$  上调 Smad3 磷酸化对气道上皮细胞表达胸腺基质淋巴细胞生成素的促进作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(4): 281-286.
- [15] 谭倩, 赵鑫, 陈贝, 等. 生长因子在创面愈合中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(4): 106-110. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2019.04.029>
- [16] Martínez-Moreno, J., Merino, V., Nacher, A., Rodrigo, J.L., Climente, M. and Merino-Sanjuán, M. (2017) Antibiotic-loaded Bone Cement as Prophylaxis in Total Joint Replacement. *Orthopaedic Surgery*, **9**, 331-341. <https://doi.org/10.1111/os.12351>
- [17] Ghosh, S., Sinha, M., Samanta, R., *et al.* (2022) A Potent Antibiotic-Loaded Bone-Cement Implant Against Staphylococcal Bone Infections. *Nature Biomedical Engineering*, **6**, 1180-1195. <https://doi.org/10.1038/s41551-022-00950-x>
- [18] Anagnostakos, K. and Kelm, J. (2009) Enhancement of Antibiotic Elution from Acrylic Bone Cement. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **90**, 467-475. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31281>
- [19] Chang, Y.H., Tai, C.L., Hsu, H.Y., *et al.* (2014) Liquid Antibiotics in Bone Cement: An Effective Way to Improve the Efficiency of Antibiotic Release in Antibiotic Loaded Bone Cement. *The Bone & Joint Research*, **3**, 246-251. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.38.2000305>
- [20] Kendoff, D.O., Gehrke, T., Stangenberg, P., Frommelt, L. and Bösebeck, H. (2016) 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. *HIP International*, **26**, 90-96. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000307>
- [21] Frew, N.M., Cannon, T., Nichol, T., Smith, T.J. and Stockley, I. (2017) Comparison of the Elution Properties of Commercially Available Gentamicin and Bone Cement Containing Vancomycin with 'Home-Made' Preparations. *The Bone & Joint Research*, **99**, 73-77. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0566.R1>
- [22] Slane, J., Gietman, B. and Squire, M. (2018) Antibiotic Elution from Acrylic Bone Cement Loaded with High Doses of Tobramycin and Vancomycin. *Journal of Orthopaedic Research*, **36**, 1078-1085. <https://doi.org/10.1002/jor.23722>
- [23] Alonso, L.M., Torres, I.F., Tamayo, Á.M.Z., *et al.* (2019) Antibacterial Effect of Acrylic Bone Cements Loaded with Drugs of Different Action's Mechanism. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **13**, 487-495. <https://doi.org/10.3855/jidc.10716>

- [24] Azuara, G., García-García, J., Ibarra, B., *et al.* (2019) Estudio experimental de la aplicación de un nuevo cemento óseo cargado con antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de la infección ósea. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, **63**, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2018.10.002>
- [25] Bistolfi, A., Massazza, G., Verné, E., *et al.* (2011) Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. *International Scholarly Research Notices*, **2011**, Article ID: 290851. <https://doi.org/10.5402/2011/290851>
- [26] Minelli, E.B., Caveiari, C. and Benini, A. (2002) Release of Antibiotics from Polymethylmethacrylate Cement. *Journal of Chemotherapy*, **14**, 492-500. <https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.5.492>
- [27] Sanz-Ruiz, P., Matas-Diez, J.A., Villanueva-Martínez, M., *et al.* (2020) Is Dual Antibiotic-Loaded Bone Cement More Effective and Cost-Efficient Than a Single Antibiotic-Loaded Bone Cement to Reduce the Risk of Prosthetic Joint Infection in Aseptic Revision Knee Arthroplasty? *The Journal of Arthroplasty*, **35**, 3724-3729. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.045>
- [28] Donaldson, A.J., Thomson, H.E., Harper, N.J. and Kenny, N.W. (2009) Bone Cement Implantation Syndrome. *British Journal of Anaesthesia*, **102**, 12-22. <https://doi.org/10.1093/bja/aen328>
- [29] 张蒙, 刘培来. 骨水泥植入综合征发病机制及诊治研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(6): 109-112.
- [30] Qin, Z., Deng, Y., Li, X. and Li, M. (2021) Bone Cement Implantation Syndrome Induced by Antibiotic-Loaded Bone Cement Covering the Infected Bone Surface: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **89**, Article ID: 106627. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106627>
- [31] 董强, 王琪, 晁博, 王琦, 韩超. 骨水泥植入综合征的研究进展及预防[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(3): 45-48. <https://doi.org/10.15971/j.cnki.cmdi.2022.03.023>
- [32] De Klaver, P.A.G., Koning, J., Janssen, R.P.A. and Derijks, L.J.J. (2009) High Systemic Gentamicin Levels and Ototoxicity after Implantation of Gentamicin Beads in a 70-Year-Old Man—A Case Report. *Acta Orthopaedica*, **80**, 734-736. <https://doi.org/10.3109/17453670903487032>
- [33] Çöbden, A., Çamurcu, Y., Çöbden, S.B., *et al.* (2019) Audiometric Threshold Shifts after Total Knee Arthroplasty by Using Gentamicin-Loaded Bone Cement. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 514-518. <https://doi.org/10.3906/sag-1710-135>
- [34] James, A. and Larson, T. (2015) Acute Renal Failure after High-Dose Antibiotic Bone Cement: Case Report and Review of the Literature. *Renal Failure*, **37**, 1061-1066. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1052949>
- [35] Koo, K.-H., Yang, J.-W., Cho, S.-H., *et al.* (2001) Impregnation of Vancomycin, Gentamicin, and Cefotaxime in a Cement Spacer for Two-Stage Cementless Reconstruction in Infected Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, **16**, 882-892. <https://doi.org/10.1054/arth.2001.24444>
- [36] Cabrita, H.B., Croci, A.T., de Camargo, O.P. and de Lima, A.L.L.M. (2007) Prospective Study of the Treatment of Infected Hip Arthroplasties with or without the Use of an Antibiotic-Loaded Cement Spacer. *Clinics*, **62**, 99-108. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000200002>
- [37] Anagnostakos, K. (2017) Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *Journal of Bone and Joint Infection*, **2**, 29-37. <https://doi.org/10.7150/jbji.16067>
- [38] Sun, Y.-W., Li, L. and Zhang, Z.-H. (2022) Antibiotic-Loaded Bone Cement Combined with Vacuum-Assisted Closure Facilitating Wound Healing in Wagner 3-4 Diabetic Foot Ulcers. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **2022**, Article ID: 1534734622 1109045. <https://doi.org/10.1177/15347346221109045>
- [39] Berberich, C.E., Josse, J., Laurent, F. and Ferry, T. (2021) Dual Antibiotic Loaded Bone Cement in Patients at High Infection Risks in Arthroplasty: Rationale of Use for Prophylaxis and Scientific Evidence. *World Journal of Orthopedics*, **12**, 119-128. <https://doi.org/10.5312/wjo.v12.i3.119>
- [40] Li, X., Ding, W. and Wang, J. (2023) Negative Pressure Sealing Drainage with Antibiotic Bone Cement for the Treatment of Skin and Soft Tissue Defects in the Older Population with Bone Exposure. *Journal of Wound Care*, **32**, 104-108. <https://doi.org/10.12968/jowc.2023.32.2.104>
- [41] Liu, X., Liang, J., Zhao, J., *et al.* (2016) Vacuum Sealing Drainage Treatment Combined with Antibiotic-Impregnated Bone Cement for Treatment of Soft Tissue Defects and Infection. *Medical Science Monitor*, **22**, 1959-1965. <https://doi.org/10.12659/MSM.896108>
- [42] Liu, C., You, J.-X., Chen, Y.-X., *et al.* (2019) Effect of Induced Membrane Formation Followed by Polymethylmethacrylate Implantation on Diabetic Foot Ulcer Healing When Revascularization Is Not Feasible. *Journal of Diabetes Research*, **2019**, Article ID: 2429136. <https://doi.org/10.1155/2019/2429136>
- [43] Vara, S., Thapar, A., Dindyal, S., *et al.* (2022) Antibiotic Impregnated Bone Cement for Limb Salvage in Texas 3D Ulcers. *EJVES Vascular Forum*, **54**, e54-e55. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2021.12.077>