

抗生素骨水泥技术在慢性创面治疗中的研究进展

郭 强, 刘之川*

重庆医科大学附属第二医院急救部, 重庆

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月21日

摘 要

慢性创面(如糖尿病足溃疡、压疮、骨感染创面及下肢动静脉溃疡)因发病率攀升、病理机制复杂及多重耐药菌威胁加剧, 已成为临床治疗中的重大挑战。尤其以糖尿病足溃疡(Diabetic Foot Ulcer, DFU)为代表的慢性创面, 因现有疗法存在疗程冗长、疗效欠佳及感染控制困难等局限, 亟待创新治疗策略。近年来, 含抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)技术因其独特优势备受关注: 通过持续局部释放抗生素(如庆大霉素、万古霉素), ALBC可有效抑制病原微生物定植, 显著降低创面炎症反应; 同时, 其诱导膜生成特性可促进血管新生及生长因子(如TGF- β 1、VEGF)表达, 为组织修复创造有利微环境。大量体外实验及临床研究已证实, ALBC可缩短愈合周期、降低截肢风险, 并减少耐药菌感染复发。本文系统综述ALBC技术的分子机制、临床疗效及最新研究进展, 旨在为优化慢性创面治疗提供理论依据与实践参考。

关键词

慢性创面, 糖尿病足溃疡, 抗生素骨水泥, 组织修复

Research Progress of Antibiotic Bone Cement Technology in the Treatment of Chronic Wounds

Qiang Guo, Zhichuan Liu*

Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 21st, 2025

Abstract

Chronic wounds (such as diabetic foot ulcers, pressure ulcers, bone infection wounds, and lower

*通讯作者。

extremity arteriovenous ulcers) have become a major challenge in clinical treatment due to the increasing incidence, complex pathological mechanisms, and the aggravated threat of multidrug-resistant bacteria. In particular, chronic wounds represented by diabetic foot ulcers (DFUs), due to the limitations of existing treatment methods such as long treatment courses, poor therapeutic effects, and difficulties in infection control, urgently need innovative treatment strategies. In recent years, the technology of antibiotic-loaded bone cement (ALBC) has attracted much attention because of its unique advantages. By continuously releasing antibiotics (such as gentamicin and vancomycin) locally, ALBC can effectively inhibit the colonization of pathogenic microorganisms and significantly reduce the inflammatory response of the wound. At the same time, its property of inducing membrane formation can promote angiogenesis and the expression of growth factors (such as TGF- β 1 and VEGF), creating a favorable microenvironment for tissue repair. A large number of in vitro experiments and clinical studies have confirmed that ALBC can shorten the healing cycle, reduce the risk of amputation, and decrease the recurrence of drug-resistant bacterial infections. This article systematically reviews the molecular mechanism, clinical efficacy, and the latest research progress of ALBC technology, aiming to provide a theoretical basis and practical reference for optimizing the treatment of chronic wounds.

Keywords

Chronic Wound, Diabetic Foot Ulcer, Antibiotic-Loaded Bone Cement, Tissue Repair

Copyright © 2025 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. 慢性创面概述

皮肤作为机体与外界环境交互的主要界面,承担着维持内稳态的重要功能,包括温度调节、机械屏障保护(抵御化学、热力及紫外线损伤)以及感知外界刺激[1]。作为核心防御屏障,其完整性破坏将触发一系列修复机制。伤口修复是一个多阶段过程,通常分为四个连续阶段:止血期、炎症期、增殖期及重塑期[2]。根据愈合周期,伤口可分为急性与慢性两类,其中慢性创面特指病程超过4周且无法进入正常愈合进程的开放性损伤,其病理特征表现为持续炎症反应、新生血管障碍、缺氧微环境及细菌生物膜形成,常由感染、局部缺血、代谢异常或免疫失调等多因素共同驱动。组织学研究表明,慢性创面微环境中大量浸润的中性粒细胞、促炎型巨噬细胞及蛋白酶(如MMP-9),与朗格汉斯细胞异常聚集密切相关,这些特征可反映溃疡的临床严重程度[3]-[5]。近年来,含抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)技术因其“抗感染-促修复”双重作用备受关注,研究表明[6],ALBC可通过持续释放高浓度抗生素(如庆大霉素、万古霉素)有效清除生物膜内耐药菌,降低清创频率(缩短愈合时间30%),同时通过诱导膜生成机制促进血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β (TGF- β)等修复相关因子表达,显著改善创面微环境。本文系统综述ALBC在慢性创面治疗中的分子机制、临床证据及技术挑战,以期优化治疗策略提供新视角。

2. 慢性创面目前治疗现状

慢性创面的治疗通常需结合病因、创面类型、患者全身状况和基础疾病等制定个体化方案。单一疗法往往效果有限,临床实践中常采取多维度干预,包括病因治疗、清创、抗感染、改善局部微循环及营养支持等策略提高治疗效果。近年来,3D打印皮肤、干细胞疗法等新兴技术展现出良好的前景,但其安

全性、伦理及临床可行性仍需进一步验证。

伤口清创是各种感染或者坏死创面治疗的前提与基础。通常认为,清创应在患者一般情况稳定的前提下尽早进行,并且应该遵循早期、多次及彻底等基本原则。清创的方法多种多样,通常用的包括:外科手术清创、机械清创、药物清创、酶学清创、生物清创、超声清创、联合清创等。在清创后的创面管理中,封闭负压引流技术(Vacuum Sealing Drainage, VSD)因其能够改善创面微循环及保持伤口湿润环境,促进各种生长因子表达,减少细菌定植与繁殖,吸收渗液,促进肉芽组织生长等特点已成为临床上广泛应用的策略[7]-[9]。近年来,富血小板血浆(PRP)、富血小板纤维蛋白(PRF)及干细胞治疗等创新疗法逐渐进入临床研究视野。这些方法旨在通过提供丰富的生长因子、促进组织再生、加速创面愈合,被认为具有较大的临床应用潜力[10]。然而,其在实际应用中仍面临许多挑战:临床疗效尚需进一步验证,不同患者的治疗反应存在显著个体差异。治疗成本较高,限制了其在大规模患者群体中的推广应用。受诱导膜技术(IMT)的启发,一种最初为骨缺损设计的方法,抗生素骨水泥,最近在治疗各种慢性创面伤口方面取得了令人满意的临床结果[11][12]。抗生素骨水泥能够刺激组织产生诱导膜,促进成纤维细胞的生成与演化。而成纤维细胞是肉芽组织的主要成分,可进一步转化为纤维细胞参与瘢痕形成与组织修复。驻留和间充质来源的成纤维细胞对来自血小板、内皮细胞和巨噬细胞的信号分子,包括转化生长因子(TGF- β)和血小板源性生长因子(PDGF)等做出反应,通过信号传递引导成纤维细胞促纤维化,沉积细胞外基质蛋白,或分化为驱动伤口收缩的肌成纤维细胞。这些细胞间的协同作用不仅加速了伤口愈合,还显著提升了肉芽组织的质量,减少了感染风险。未来通过优化信号分子的调控,有望进一步改善慢性创面的治疗效果。

3. 抗生素骨水泥成分及特性

抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)是一种由骨科水泥基材料与抗生素复合而成的材料,主要用于骨科手术中预防或治疗感染。其中,ALBC以聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl Methacrylate, PMMA)为主要成分,自20世纪70年代推出以来,已广泛应用于临床[13]。聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)是一种广泛用于生物医学领域的材料,用于制造各种设备,如固定和可移动的牙科修复体、腭填充物、颌面修复体、咬合间装置、眼睛镜片、骨水泥、药物输送应用等。由于其生物相容性、物理和化学稳定性以及可承受的价格,它被接受。由于其优异的生物相容性、物理与化学稳定性,以及相对低廉的成本,PMMA仍然是目前最常用的骨水泥之一[11]。在骨科领域,PMMA骨水泥广泛应用于全关节置换手术,用于固定髌臼和股骨组件,并在骨折修复、肿瘤手术及新兴技术(如经皮椎体成形术、椎体后凸成形术)中发挥关键作用[14]。PMMA作为抗生素载体的应用,以预防或治疗骨水泥中掺入的不同类型的抗生素的细菌感染[15]。水泥中的最大抗生素含量是最重要的因素之一,因为它会影响水泥的机械强度[16],过高的抗生素含量可能削弱其稳定性。在力学特性方面,PMMA基骨水泥的抗压强度达40~60 MPa,固化时间约10~15分钟,可满足植入物即时固定的需求。此外,生物活性水泥在早期具有较低的机械强度,但随着骨组织长入,其力学性能逐渐增强。然而,骨水泥的力学性能会受到抗生素掺入量的显著影响[17]。在塑形过程中,抗生素骨水泥会释放大量热量,且随时间推移硬度及强度持续增加。因此,在应用于软组织及慢性创面治疗时,应注意在充分冷却后使用,以避免骨水泥高温固化过程中对周围正常软组织造成损伤。选择适当的抗生素掺入量,在保证抗菌效果的同时,维持水泥的机械稳定性。结合其他创面修复策略(如负压治疗、细胞因子刺激等),进一步优化愈合环境。

综上,抗生素骨水泥不仅在骨科领域具有重要价值,在慢性创面治疗中亦展现出潜在的应用前景。随着材料学与临床技术的不断进步,未来可通过优化骨水泥配方、调整抗生素释放模式,进一步提升其在软组织修复及感染控制方面的临床应用价值。

4. 含抗生素骨水泥促进慢性创面愈合的机制

4.1. 控制慢性感染, 持续发挥抗感染作用

抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)通过局部药物缓释与物理屏障作用协同抑制慢性创面的感染。在骨水泥固化过程中, 混入的抗生素(如庆大霉素、万古霉素)以微粉形式从基质中快速释放。由于慢性创面局部血供较差, 抗生素浓度可迅速达到远超血清水平的峰值(高达 10~1000 倍), 从而直接杀灭残留病原体(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、铜绿假单胞菌), 阻断细菌定植。这一快速释放阶段通常持续数小时至一天, 可有效降低早期感染风险。庆大霉素可通过不可逆地结合核糖体的 30S 亚基来杀菌, 抑制细菌中的蛋白质合成[18]。庆大霉素作为氨基糖苷类抗生素, 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有效[19][20]。万古霉素是一种糖肽, 对金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌有效[19]。万古霉素削弱了细胞壁的外肽聚糖层, 导致细胞物质泄漏, 从而导致细胞死[21]。其中, 庆大霉素和万古霉素等抗生素通常被选择具有广泛的抗菌谱覆盖范围, 它们的组合提供了多种细菌杀伤机制, 因此耐药性发展风险低[22]。在孔弘扬等人[23]对于 26 名跟骨骨折术后感染患者的治疗研究中发现抗生素骨水泥治疗跟骨骨折术后感染具有很好的疗效, 能有效控制感染、促进创面及骨折愈合, 具有良好控制感染的作用; 在蔡晓敏等人[24]对于 25 例脊柱内固定术后深部切口感染患者的研究中发现, 抗生素骨水泥对于手术后深部切口感染的治疗具有明显疗效, 不仅可减少死腔的形成, 也可形成局部靶向控制感染作用。随着时间的推移, 水泥基材料(如 PMMA 或钙磷基生物活性水泥)逐渐降解或发生矿化反应, 促使抗生素持续释放数周至数月。缓释机制通过扩散控制药物浓度梯度, 既维持局部抗菌活性, 又减少全身暴露。这种“按需释放”策略不仅优化了抗菌效果, 同时降低了耐药菌产生的风险, 为慢性创面和术后伤口管理提供了一种高效、安全的治疗方案。

4.2. 产生诱导膜, 促进组织愈合

Masquelet 等人[25]率先发现, 在伤口表面涂抹骨水泥可诱导一种特殊的生物膜(Induced Membrane, IM)形成。研究表明, 该膜具有生物活性, 并通过释放转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)和血管内皮生长因子(VEGF), 促进伤口愈合[26]。组织病理学分析进一步证实, IM 可调节局部微环境, 增强血管生成, 并可能促进骨形成[27]。在 Wang 等[28]建立了小鼠股骨骨缺损模型, 并利用 Masquelet 技术构建骨缺损诱导膜[29]-[31], 研究证实, 髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs)是诱导膜血管化的重要调控细胞, 其通过上调血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血管生成素 2 (Ang-2)及缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的表达, 促进内皮细胞血管生成。这些分子的高表达与 STAT3 信号通路的激活密切相关[32][33]。此外, 韩国高丽大学研究团队通过 JAK2-STAT3 信号通路的激活技术, 同样揭示了 STAT3 在细胞再生与组织修复中的关键作用。这一研究成果表明, 通过类似机制, 诱导膜技术(IMT)可从骨缺损修复拓展至慢性创面修复, 加速组织再生和创面愈合。该技术的应用前景不仅限于骨组织修复, 也为皮肤缺损治疗提供了新的策略。

4.3. 组织修复与生长因子调控中的作用

抗生素骨水泥不仅具有抗菌功能, 还在调控生长因子释放与活性方面发挥重要作用, 从而促进软组织生长和修复。其核心机制包括生长因子的负载与缓释、微环境调控以及与生物材料的协同作用。VEGFR2 蛋白是 VEGF 信号通路转导的关键受体之一, 其结构共有三个部分: 细胞外的 VEGF 结合区, 受体的跨膜区, 细胞内的信号传导结构域(包括酪氨酸激酶结构域)[34]-[37]。VEGFR2 蛋白通过结合 VEGF, 激活下游信号通路, 促进血管内皮细胞增殖和迁移, 从而加速血管新生。此外, VEGFR2 还能调节细胞

因子分泌, 如白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 进一步调控炎症反应和组织修复过程, 为创面愈合提供有利微环境。VEGF 与 VEGFR2 结合后可诱导受体同源二聚化或异二聚化, 引起酪氨酸激酶活化及受体胞内区域酪氨酸残基的自磷酸化, 进而调控血管内皮细胞增生、趋化、增加血管通透性等 [38]。抗生素骨水泥常被应用于感染性骨不连等治疗中, 其可通过产生富含生长因子的诱导膜促进骨折断端局部血管新生, 从而减轻炎症, 促进愈合 [39]。在曹涛等人 [40] 对于抗生素骨水泥对于糖尿病足溃疡血管新生的作用的研究中发现, 抗生素骨水泥可促进 DFU 创基组织新生血管形成, 从而显著促进糖尿病大鼠全层皮肤缺损创面愈合, 其中抗生素骨水泥可通过下调 Notch 信号通路从而提高创面组织中 VEGFR2 蛋白的表达, 抗生素骨水泥还可以通过抑制高糖环境中过度激活的 Notch 信号通路, 增强 VEGFR2 蛋白表达, 促进 HUVEC 细胞增殖、迁移和成管, 最终促进高糖环境下血管新生, 从而修复组织。但目前国内外研究抗生素骨水泥对慢性创面的机制层面较少, 首先, 慢性创面具有复杂的病理生理特征, 如局部血运差、感染菌多样且易形成生物被膜等。而抗生素骨水泥在慢性创面中, 其与创面微环境的相互作用机制尚不明确。一方面, 不清楚抗生素在缓慢释放过程中如何在创面独特微环境下精准作用于不同类型的病菌。另一方面, 关于其是否对创面的组织修复进程, 如细胞增殖、血管新生等存在特殊影响, 目前缺乏深入探究, 限制了其更广泛合理地应用于慢性创面治疗。有待国内外更多的研究去证实抗生素骨水泥在细胞因子及促进组织愈合层面等相关机制研究。

5. 含抗生素骨水泥在慢性创面治疗中的临床运用

抗生素骨水泥 (Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC) 在慢性创面治疗中的核心优势在于可以通过精准局部抗菌、形成有效的抑菌浓度, 抑制细菌生物膜的形成, 改善局部微环境, 促进血管再生和组织修复。同时 ALBC 还可以进行双向免疫调节, 促进巨噬细胞 M_1 表型向 M_2 有益表型转化, 展现出在组织修复与免疫调控方面的巨大潜力。抗生素骨水泥的应用不仅提升了慢性创面的治疗效果, 并进一步拓展了材料科学在临床医学中的应用潜力。临床数据显示, 应用 ALBC 后, 患者在创面愈合率、截肢率、死亡率以及生活质量等方面均获得了显著改善。

5.1. 抗生素骨水泥在糖尿病足 (DFU) 中的运用

糖尿病足 (Diabetic Foot Ulcer, DFU) 是糖尿病最严重的并发症之一, 约 1/3 的糖尿病患者存在感染风险 [41]。DFU 可导致踝周感染、慢性溃疡甚至组织坏死, 严重者需截肢。DFU 多见于病程较长的老年糖尿病患者, 这些患者通常合并外周血管狭窄或闭塞性病变, 并伴有神经病变及血管病变, 进一步加重创面的难治性 [42]。所以, 目前对于糖尿病足的治疗, 抗生素骨水泥被广泛使用。抗生素骨水泥在糖尿病足的治疗中发挥着重要作用, 糖尿病足常伴有局部感染, 抗生素骨水泥可缓慢释放抗生素, 能在感染部位持续保持有效的药物浓度, 有效抑制多种常见致病菌的生长繁殖, 控制感染的扩散, 降低全身应用抗生素可能带来的不良反应。其次, 对于糖尿病足存在骨髓炎等深部感染的情况, 将抗生素骨水泥植入感染灶周围或填充骨髓腔, 可直接作用于病变部位, 增强抗感染效果。在一些糖尿病足创面修复中, 抗生素骨水泥还可作为临时占位器。它能为后续的组织修复创造相对稳定的环境, 防止创面进一步塌陷和感染加重, 待时机合适再进行进一步的创面修复手术, 有助于提高糖尿病足的治疗成功率, 改善患者的预后。在邹英财等人 [43] 在糖尿病足的治疗中的研究表明, 抗生素骨水泥覆盖治疗对糖尿病足溃疡的治疗疗效高, 不仅能提供更有效的局部抗菌环境, 而且进一步促进创面愈合和组织修复, 同时改善神经功能和血管状况; 在徐鹏等人 [44] 对于 6 名糖尿病性坏死性筋膜炎导致的小腿筋膜室综合征患者的治疗研究中发现, 应用载抗生素骨水泥治疗该病症导致的筋膜室综合征可获得良好的短期疗效。相关研究均充分证明, 抗生素骨水泥在治疗糖尿病足中发挥着至关重要的作用。

5.2. 抗生素骨水泥在压力性损伤创面(压疮)中的运用

压疮(Pressure Ulcer)是一种常见的慢性难治性创面, 主要由于长期压力、局部缺血和组织坏死所致, 常伴随感染及愈合不良等问题, 给患者带来严重的健康负担。由于压疮的治疗难度较大, 寻找有效的抗感染及促愈合策略至关重要。近年来, 抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)因其持续抗菌作用、组织修复促进及微环境优化等多重功效, 在压疮治疗中展现出广阔的应用前景。通过将抗生素(如庆大霉素、万古霉素)负载于骨水泥中, ALBC 能够在创面局部持续释放药物, 迅速达到高浓度, 有效抑制多种病原体的生长, 特别是多重耐药菌。这种局部给药方式不仅提高了抗菌效果, 还减少了全身抗生素使用带来的副作用。研究表明, 诱导膜的生成显著提高了创面的愈合率, 改善了局部血液循环和组织营养供应。在坐骨结节压疮的患者在负压引流下, 用抗生素骨水泥联合股后带蒂肌皮瓣修复临床疗效可靠, 不仅控制感染, 减少渗液, 同时也能促进肉芽组织生长[45]。抗生素骨水泥已被证明能有效缩短压疮的愈合时间, 减少感染风险, 提高患者的生活质量。其物理屏障作用还能防止细菌侵入, 进一步降低感染发生率。然而, 抗生素骨水泥在压疮治疗中的具体机制和应用效果仍需进一步研究, 以优化其使用方法和提高临床效果。总之, 抗生素骨水泥为压疮治疗提供了一种新的有效手段, 通过其抗感染、促修复和改善微环境的多重功效, 有望显著提高压疮的治疗效果。未来的研究应进一步探讨其在不同类型压疮中的应用, 以更好地满足临床需求。

5.3. 抗生素骨水泥的相关联合治疗

目前, 对于慢性难愈合创面的治疗, 已不再是过去的单一治疗原则, 采用多元化、多维度、多学科的治疗方案。同样, 对于抗生素骨水泥已不再单独作为慢性创面的治疗方法, 常常联合其他治疗手段在慢性创面的治疗中具有重要意义。在慢性骨髓炎治疗方面, 可与负压封闭引流(VSD)技术联合。VSD 能持续清除创面渗出物和坏死组织, 保持创面清洁, 为抗生素骨水泥发挥作用创造良好条件; 而抗生素骨水泥可缓慢释放抗生素, 有效杀灭细菌, 二者结合可显著提高抗感染效果, 促进骨髓炎的愈合。在 Guo H 等人相关研究表明[46], ALBC 和 NPWT 联合治疗慢性创面不仅显著缩短了住院时间, 还减轻了患者的痛苦和负担。此外, 该方法有助于促进术后身体恢复, 改善局部血液供应, 有效减少炎症反应, 加速伤口愈合。

抗生素骨水泥还可与血浆 PRP 等联合治疗糖尿病足患者, 对于糖尿病足溃疡合并感染, 抗生素骨水泥可与生长因子联合应用。生长因子能刺激细胞增殖和分化, 促进血管新生和组织修复。抗生素骨水泥控制感染后, 生长因子可进一步加速创面愈合过程。在赵东军[47]等人对于在抗生素骨水泥技术联合自体富血小板血浆的治疗中发现, 可诱导相关细胞 DNA 复制, 清除细菌, 加速细胞分化增长, 从而促进肉芽组织生长, 促进创面愈合。

抗生素骨水泥还可与胫骨横向骨搬运治疗慢性感染性创面, 改良的胫骨横向骨搬运术联合抗生素骨水泥可有效缓解糖尿病足溃疡患者的疼痛、改善下肢血运、控制感染并促进溃疡的愈合[48]。同时可更好地控制感染, 提高患者生活质量。

5.4. 抗生素骨水泥的局限性

抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)技术是治疗慢性创面的有效手段之一。目前负载抗生素的 PMMA 水泥在抗生素的类型、负载剂量、混合方法和洗脱曲线方面仍需要显著改进, 因为这些因素在很大程度上决定了抗菌功效、组织毒性、骨向内生长和水泥机械强度[15]。骨水泥中庆大霉素的释放量通常较高[49]。然而, 由于通过真空混合去除空隙, 热导率升高, 因此引起了人们对组织坏死的担忧[50]。虽抗生素骨水泥在一定程度上可控制感染, 促进细胞再生愈合功能。但部分研究表明: 抗生素骨

水泥塑形时的放热反应可能会损伤创周健康组织以及降低内载抗生素的药物活性, 影响杀菌效果, 而采用何种骨水泥材料及抗生素于何时取出所发挥的效果最佳或是否可用可降解材料代替骨水泥有待未来进一步研究探索[51]。

6. 前景展望

慢性创面种类繁多, 病因复杂, 患者常伴有糖尿病、免疫功能异常、周围神经病变、下肢血管闭塞、深静脉血栓等基础疾病, 加之耐药菌株及细菌生物膜的形成易导致创面反复感染, 治疗困难, 治疗周期长, 临床效果差。抗生素骨水泥(Antibiotic-Loaded Bone Cement, ALBC)技术是治疗慢性创面的有效手段之一。目前, ALBC 在慢性创面修复中的应用仍处于探索阶段。大部分学者多将其应用于控制创面感染, 在组织再生及创面修复机制研究方面相关报道较少。未来研究可聚焦于:

(1) 深入解析 ALBC 对细胞因子及血管生成的调控机制, 明确其在创面微环境中的作用模式。

(2) 优化 ALBC 组合方案, 通过结合 VEGF 或其他促生长因子, 提升修复效果。

(3) 探索新型生物相容性骨水泥, 如负载多种生长因子或智能缓释材料, 提高慢性创面治疗的精准性和有效性。

(4) 探索不同抗生素种类、浓度、剂型、给药方式等与骨水泥结合时, 对于慢性创面抗菌作用及临床疗效的影响。

综上, 抗生素骨水泥在慢性创面修复中的作用不仅局限于抗感染, 还可能通过调控生长因子释放及信号通路激活, 诱导膜作用等机制促进组织修复与再生。未来尚需在机制层面深入探索, 优化 ALBC 在慢性创面治疗中的应用策略, 为临床提供更具前景的治疗方案。

参考文献

- [1] Takeo, M., Lee, W. and Ito, M. (2015) Wound Healing and Skin Regeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a023267. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023267>
- [2] Broughton, G., Janis, J.E. and Attinger, C.E. (2006) Wound Healing: An Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **117**, 1e-S-32e-S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
- [3] Diegelmann, R.F. (2003) Excessive Neutrophils Characterize Chronic Pressure Ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, **11**, 490-495. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2003.11617.x>
- [4] Rayment, E.A., Upton, Z. and Shooter, G.K. (2008) Increased Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Activity Observed in Chronic Wound Fluid Is Related to the Clinical Severity of the Ulcer. *British Journal of Dermatology*, **158**, 951-961. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08462.x>
- [5] Stojadinovic, O., Yin, N., Lehmann, J., Pastar, I., Kirsner, R.S. and Tomic-Canic, M. (2013) Increased Number of Langerhans Cells in the Epidermis of Diabetic Foot Ulcers Correlates with Healing Outcome. *Immunologic Research*, **57**, 222-228. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8474-z>
- [6] Dai, J., Zhou, Y., Mei, S. and Chen, H. (2023) Application of Antibiotic Bone Cement in the Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **24**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06244-w>
- [7] Dumville, J.C., Hinchliffe, R.J., Cullum, N., Game, F., Stubbs, N., Sweeting, M. and Peinemann, F. (2013) Negative Pressure Wound Therapy for Treating Foot Wounds in People with Diabetes Mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD010318.
- [8] Guffanti, A. (2014) Negative Pressure Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Wound, Ostomy & Continence Nursing*, **41**, 233-237. <https://doi.org/10.1097/won.0000000000000021>
- [9] Wackenfors, A., Sjögren, J., Gustafsson, R., Algotsson, L., Ingemansson, R. and Malmjö, M. (2004) Effects of Vacuum-Assisted Closure Therapy on Inguinal Wound Edge Microvascular Blood Flow. *Wound Repair and Regeneration*, **12**, 600-606. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12602.x>
- [10] Rau, C., Kuo, P., Wu, S., Huang, L., Lu, T., Wu, Y., et al. (2021) Enhanced Nerve Regeneration by Exosomes Secreted by Adipose-Derived Stem Cells with or without FK506 Stimulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8545. <https://doi.org/10.3390/ijms22168545>

- [11] Gruber, H.E., Ode, G., Hoelscher, G., Ingram, J., Bethea, S. and Bosse, M.J. (2016) Osteogenic, Stem Cell and Molecular Characterisation of the Human Induced Membrane from Extremity Bone Defects. *Bone & Joint Research*, **5**, 106-115. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.54.2000483>
- [12] Tang, Q., Jin, H., Tong, M., Zheng, G., Xie, Z., Tang, S., *et al.* (2018) Inhibition of Dll4/Notch1 Pathway Promotes Angiogenesis of Masquelet's Induced Membrane in Rats. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-15. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0062-9>
- [13] Buchholz, H.W., Elson, R.A. and Heinert, K. (1984) Antibiotic-loaded Acrylic Cement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **190**, 96-108. <https://doi.org/10.1097/00003086-198411000-00014>
- [14] Webb, J.C.J. and Spencer, R.F. (2007) The Role of Polymethylmethacrylate Bone Cement in Modern Orthopaedic Surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume*, **89**, 851-857. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.89b7.19148>
- [15] Wall, V., Nguyen, T., Nguyen, N. and Tran, P.A. (2021) Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines*, **9**, Article 26. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010026>
- [16] Arora, M. (2013) Polymethylmethacrylate Bone Cements and Additives: A Review of the Literature. *World Journal of Orthopedics*, **4**, 67-74. <https://doi.org/10.5312/wjo.v4.i2.67>
- [17] Bertazzoni Minelli, E., Benini, A., Samaila, E., Bondi, M. and Magnan, B. (2014) Antimicrobial Activity of Gentamicin and Vancomycin Combination in Joint Fluids after Antibiotic-Loaded Cement Spacer Implantation in Two-Stage Revision Surgery. *Journal of Chemotherapy*, **27**, 17-24. <https://doi.org/10.1179/1973947813y.00000000157>
- [18] Krause, K.M., Serio, A.W., Kane, T.R. and Connolly, L.E. (2016) Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a027029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- [19] Lacy, M.K., Nicolau, D.P., Nightingale, H. and Quintiliani, R. (1998) The Pharmacodynamics of Aminoglycosides. *Clinical Infectious Diseases*, **27**, 23-27. <https://doi.org/10.1086/514620>
- [20] Sørensen, T.S. and Sørensen, A.I. (1993) Bactericidal Activity of Gentamicin Againsts. Aureus: *In Vitro* Study Questions Value of Prolonged High Concentrations. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, **64**, 82-84. <https://doi.org/10.3109/17453679308994537>
- [21] Li, S. and Starkey, E.S. (2016) What Do I Need to Know about Glycopeptide Antibiotics? *Archives of Disease in Childhood—Education & Practice Edition*, **101**, 323-326. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309270>
- [22] Campoccia, D., Montanaro, L., Speziale, P. and Arciola, C.R. (2010) Antibiotic-Loaded Biomaterials and the Risks for the Spread of Antibiotic Resistance Following Their Prophylactic and Therapeutic Clinical Use. *Biomaterials*, **31**, 6363-6377. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.005>
- [23] 孔弘扬, 姜磊. 抗生素骨水泥治疗跟骨骨折术后感染的疗效分析[J]. 泰州职业技术学院学报, 2025, 25(1): 55-58.
- [24] 蔡晓敏, 余专一, 李浩, 聂小羊, 顾佳龙, 袁亚南, 周江军, 谢肇, 赵敏. 抗生素骨水泥间隔治疗脊柱内固定手术深部感染的疗效分析[J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(9): 967-971.
- [25] Masquelet, A.C., Fitoussi, F., Begue, T. and Muller, G.P. (2000) Reconstruction of the Long Bones by the Induced Membrane and Spongy Autograft. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, **45**, 346-353.
- [26] Giotikas, D., Tarazi, N., Spalding, L., Nabergoj, M. and Krkovic, M. (2019) Results of the Induced Membrane Technique in the Management of Traumatic Bone Loss in the Lower Limb: A Cohort Study. *Journal of Orthopaedic Trauma*, **33**, 131-136. <https://doi.org/10.1097/bot.0000000000001384>
- [27] Chopra, V., Thomas, J., Kaushik, S., Rajput, S., Guha, R., Mondal, B., *et al.* (2023) Injectable Bone Cement Reinforced with Gold Nanodots Decorated rGO-Hydroxyapatite Nanocomposites, Augment Bone Regeneration. *Small*, **19**, e2204637. <https://doi.org/10.1002/smll.202204637>
- [28] Kubes, P. and Jenne, C. (2018) Immune Responses in the Liver. *Annual Review of Immunology*, **36**, 247-277. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052415>
- [29] Doherty, D.G. (2016) Immunity, Tolerance and Autoimmunity in the Liver: A Comprehensive Review. *Journal of Autoimmunity*, **66**, 60-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.020>
- [30] Bilen, M.A., Shabto, J.M., Martini, D.J., Liu, Y., Lewis, C., Collins, H., *et al.* (2019) Sites of Metastasis and Association with Clinical Outcome in Advanced Stage Cancer Patients Treated with Immunotherapy. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 857. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6073-7>
- [31] Tumei, P.C., Hellmann, M.D., Hamid, O., Tsai, K.K., Loo, K.L., Gubens, M.A., *et al.* (2017) Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-Pd-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunology Research*, **5**, 417-424. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-16-0325>
- [32] Francisco, L.M., Sage, P.T. and Sharpe, A.H. (2010) The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunological Reviews*, **236**, 219-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2010.00923.x>

- [33] Schildberg, F.A., Klein, S.R., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2016) Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity*, **44**, 955-972. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.002>
- [34] Ferrara, N. and Adamis, A.P. (2016) Ten Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 385-403. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.17>
- [35] Sobocki, M., Mrouj, K., Colinge, J., Gerbe, F., Jay, P., Krasinska, L., et al. (2017) Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Research*, **77**, 2722-2734. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-0707>
- [36] Urruticoechea, A., Smith, I.E. and Dowsett, M. (2005) Proliferation Marker Ki-67 in Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 7212-7220. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.07.501>
- [37] Luo, Y., Zhang, X., Mo, M., Tan, Z., Huang, L., Zhou, H., et al. (2016) High Ki-67 Immunohistochemical Reactivity Correlates with Poor Prognosis in Bladder Carcinoma. *Medicine*, **95**, e3337. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003337>
- [38] Wen, S., Zhou, W., Li, C., Hu, J., Hu, X., Chen, P., et al. (2015) Ki-67 as a Prognostic Marker in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in Asian Patients: A Meta-Analysis of Published Studies Involving 32 Studies. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 520. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1524-2>
- [39] Dai, G., Ding, K., Cao, Q., Xu, T., He, F., Liu, S., et al. (2019) Emodin Suppresses Growth and Invasion of Colorectal Cancer Cells by Inhibiting VEGFR2. *European Journal of Pharmacology*, **859**, Article 172525. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172525>
- [40] 曹涛. 抗生素骨水泥通过调控 Notch 信号通路对糖尿病足溃疡血管新生的作用及初步机制探讨[D]: [硕士学位论文]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2023.
- [41] Ahmad, E., Lim, S., Lamptey, R., Webb, D.R. and Davies, M.J. (2022) Type 2 Diabetes. *The Lancet*, **400**, 1803-1820. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01655-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01655-5)
- [42] McDermott, K., Fang, M., Boulton, A.J.M., Selvin, E. and Hicks, C.W. (2022) Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, **46**, 209-221. <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>
- [43] 邹英财, 周莉, 王江宁, 高磊. 抗生素骨水泥覆盖与负压创面疗法对糖尿病足溃疡创面愈合的影响比较[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(23): 105-109+115.
- [44] 徐鹏, 薛明宇, 芮永军, 卜凡玉, 郭晓峰, 谢艺恺. 载抗生素骨水泥治疗糖尿病足坏死性筋膜炎致小腿筋膜室综合征[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(17): 2637-2641.
- [45] 陈华, 高磊, 程景波, 罗晓彬, 刘坤, 陈绪广, 万朝茹, 胡昭华. 负压封闭引流下骨水泥联合股后带蒂肌皮瓣移植治疗坐骨结节IV期压疮的疗效分析[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(6): 350-352+362.
- [46] Guo, H., Xue, Z., Mei, S., Li, T., Yu, H., Ning, T., et al. (2025) Clinical Efficacy of Antibiotic-Loaded Bone Cement and Negative Pressure Wound Therapy in Multidrug-Resistant Organisms Diabetic Foot Ulcers: A Retrospective Analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **14**, Article 1521199. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1521199>
- [47] 赵东军, 王晗, 杨森, 何欣, 张倩, 张勇, 李鹏, 余新安, 马驰蛟, 崔君智, 等. 抗生素骨水泥填充技术联合自体富血小板血浆对慢性创面修复效果及病人生活质量的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1558-1561.
- [48] 刘俊鹏, 要星晨, 赵会, 徐子戡, 吴岳, 裴福春, 张林, 杜心如. 抗生素骨水泥增强胫骨横向骨搬运治疗感染创面的能力[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(29): 4599-4604.
- [49] McLaren, A.C., Nugent, M., Economopoulos, K., Kaul, H., Vernon, B.L. and McLemore, R. (2009) Hand-Mixed and Premixed Antibiotic-Loaded Bone Cement Have Similar Homogeneity. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, **467**, 1693-1698. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0847-1>
- [50] Gergely, R.C.R., Toohey, K.S., Jones, M.E., Small, S.R. and Berend, M.E. (2015) Towards the Optimization of the Preparation Procedures of PMMA Bone Cement. *Journal of Orthopaedic Research*, **34**, 915-923. <https://doi.org/10.1002/jor.23100>
- [51] 赵雅玫, 陈艳, 谢斌, 吴健. 诱导膜技术在慢性难愈合创面中的应用研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2025, 37(1): 9-12.