

早期抗生素骨水泥处理Gustilo-III型胫骨骨折创面的临床疗效

刘天岳*, 宫明智, 刘欢, 崔鹏举, 庄严, 马万里#

山东大学第二医院, 山东 济南

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月15日

摘要

目的: 探索早期应用抗生素骨水泥处理Gustilo-III型胫骨骨折创面的临床疗效。方法: 回顾性分析2017年1月~2021年1月本院骨科收治的56例Gustilo-III型胫骨骨折患者的临床资料, 26例患者行抗生素骨水泥治疗, 30例患者行常规换药治疗, 比较两种方式处理骨折创面的临床效果。结果: 两组患者均顺利完成手术, ALBC组二期术前换药次数、间隔时间, 术后VAS疼痛评分、创面愈合情况及住院时间均显著优于常规组($P < 0.05$)。血液检验方面, 一期术前两组血液检测指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 与一期术前相比, 二期术前、出院时两组患者WBC和CRP均显著下降($P < 0.05$), ALBC组的上述指标均显著优于常规组($P < 0.05$)。并发症方面, ALBC组并发症发生率显著低于常规组($P < 0.05$)。结论: 早期应用抗生素骨水泥处理Gustilo-III型胫骨骨折患者创面, 能够有效预防术后感染, 促进软组织重建, 临床疗效显著。

关键词

抗生素骨水泥, Gustilo-III型胫骨骨折, 创面, 预防感染

Clinical Efficacy of Early Antibiotic Bone Cement in the Management of Gustilo-III Tibial Fracture Wounds

Tianyue Liu*, Mingzhi Gong, Huan Liu, Pengju Cui, Yan Zhuang, Wanli Ma#

The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 15th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘天岳, 宫明智, 刘欢, 崔鹏举, 庄严, 马万里. 早期抗生素骨水泥处理 Gustilo-III 型胫骨骨折创面的临床疗效[J]. 临床医学进展, 2022, 12(7): 6525-6531. DOI: 10.12677/acm.2022.127942

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the clinical effect of early application of antibiotic bone cement in the treatment of Gustilo type III tibia fracture. **Methods:** A retrospective study was conducted on a total of 56 patients who received surgical treatment for Gustilo type III tibia fracture in our hospital from January 2017 to January 2021. Among them, 26 patients were treated with Antibiotic-loaded bone cement (ALBC), and 30 patients were treated with conventional dressing change (DC) temporally after debridement and external fixation. The clinical and laboratory results were compared between the two groups. **Results:** The operations were successfully completed in both groups. The ABLC group was significantly better than conventional group in term of the times of dressing change before second stage surgery, interval for second stage surgery, post-operative VAS scores, wound healing time and hospital stay and incidence of complications ($P < 0.05$). In terms of blood tests, WBC and CRP were significantly decreased in both groups at the discharge compared with those before primary operation ($P < 0.05$). Although there were no statistically significant differences in the blood test items between the two groups before the first operation ($P > 0.05$), the ABLC group was significantly better than the conventional group in above-mentioned items at discharge ($P < 0.05$). In terms of complications, the incidence of soft tissue infection and osteomyelitis in the ALBC group was significantly better than that in the conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment method of early application of antibiotic bone cement in patients with Gustilo type III tibial fracture can effectively cover the wound surface to prevent postoperative infection and promote soft tissue reconstruction, and the clinical treatment effect is remarkable.

Keywords

Antibiotic-Loaded Bone Cement, Gustilo Type III Tibia Fracture, Wound, Prevention of Infection

Copyright © 2022 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. 引言

胫骨骨折是全国成年人创伤性骨折发病率最高的骨折类型，[1]其中 Gustilo-III 型胫骨骨折通常由高能创伤引起，合并严重软组织挫裂、创面污染等。早期处理不当，伤口一旦感染，则会发生软组织坏死、骨缺损不愈合、骨髓炎，甚至出现截肢的情况。[2] Gustilo-IIIB/C 级开放性骨折截肢率高达 26.8%。[3]目前，预防开放性骨折创面感染的主要措施是彻底清创，Gustilo-III 型骨折粉碎程度及软组织损伤程度均较为严重，彻底清创后遗留的大面积软组织缺损及骨质裸露仍是治疗难题。[4]传统常规换药方式治疗效果不佳，负压封闭引流技术(Vacuum sealing drainage, VSD)广泛应用于控制伤口感染方面，但有坏死组织、动脉、神经破坏及组织器官外露者禁用，对于软组织损伤严重伴有骨质外露的骨折，单纯 VSD 无法达到预期效果。[5]探索一种既能有效覆盖裸露的骨质，又能有效预防创面感染的方法至关重要。

近年来，抗生素骨水泥(Antibiotic-loaded bone cement, ALBC)基于局部持续释放抗生素抗感染及填补骨与软组织缺损的优势，为骨折创面软组织的早期处理提供了新的思路，此方面的相关报告仍然较少。[6]本次研究，探讨早期应用抗生素骨水泥处理 Gustilo-III 型胫骨骨折创面的临床价值，现详细报道如下。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2017 年 1 月~2021 年 1 月, 本院骨科收治的 Gustilo-III 型胫骨骨折患者临床资料, 选取符合研究标准的患者 56 例。其中, 抗生素骨水泥处理的患者 26 例, 男 15 例, 女 11 例, 年龄最小 27 岁, 最大 67 岁, 平均年龄(46.02 ± 11.35)岁; 致伤原因: 交通事故伤 18 例, 高处坠落伤 6 例, 重物撞击致伤 2 例; Gustilo 分型, IIIA 5 例、IIIB 17 例、IIIC 4 例。常规换药处理的患者 30 例, 男 20 例, 女 10 例, 年龄最小 27 岁, 最大 68 岁, 平均年龄(42.67 ± 12.45)岁; 致伤原因: 交通事故伤 18 例, 高处坠落伤 8 例, 重物砸伤 4 例。Gustilo 分型, IIIA 9 例、IIIB 18 例、IIIC 3 例。纳入标准: ① 患者符合 Gustilo III 型胫骨骨折诊断标准; ② 患者临床资料完善, 且出院后随访依从性较高; ③ 患者及其家属均知情同意, 并签署手术同意书。排除标准: ① 患者骨折粉碎程度极为严重伴大范围骨质缺损; ② 患者严重心、肝、肺等重要器官功能不全者; ③ 患者病理性骨折, 合并精神疾病。两组患者术前一般资料, 在性别、年龄、损伤原因及分型差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审批通过。

2.2. 治疗方法

术前准备: 探查患者损伤情况, 行 X 线及 CT 检查, 明确骨折类型及移位情况, 对患者及其家属讲解病情及手术方案。手术操作: 麻醉起效后, 患者取合适体位, 用大量生理盐水反复清洗创面, 冲洗量约 5000 ml, 清除失活及挫伤较重的软组织及游离碎骨片, 探查损伤严重的血管、神经及肌腱并予以一期修复。避开挫伤感染区域, 根据下肢力线及对侧肢体长度选用单边式或组合式外固定架固定骨折。常规组: 减张间断缝合伤口, 采取引流管或皮片引流, 不能缝合者创面用凡士林纱布覆盖。ALBC 组: 骨水泥粉末与万古霉素粉末按照 10:1 的比例配制抗生素骨水泥, 即每 40 g 骨水泥粉末混合 2 g 万古霉素粉末, 然后加入甲基丙烯酸甲酯液体, 充分搅拌成糊状。根据创面损伤情况塑形, 待其热量完全释放, 重新填补覆盖创面, 避免烫伤周围软组织。术后治疗: 两组患者术后均给予静脉输注抗生素至少 1 周, 视创面渗液情况, 给予常规换药。待患者肉芽组织生长良好、创面分泌物培养无细菌生长, 视创面情况二期行植皮或皮瓣修复, 待软组织条件允许更换外固定为内固定装置。

2.3. 观察指标及疗效评价标准

记录患者临床资料, 包括一期术前创面面积、二期术前间隔时间、住院时间、一期术前及二期术前 VAS 评分; 血液检测, 包括白细胞计数、C-反应蛋白等; 创面愈合判定标准, 创面颜色红润, 未分泌脓性分泌物、无异味, 为显效; 创面颜色稍红润, 有少许分泌脓性分泌物、无异味, 为有效; 创面愈合较差, 分泌脓性分泌物、有异味, 为无效。随访并发症包括软组织感染、骨髓炎及骨折愈合不良。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行数据统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 资料呈正态分布时, 两组间采用独立样本 t 检验, 若资料呈非正态分布, 两组间采用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

1) 两组患者围手术期情况: 两组患者术前创面面积及 VAS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$); ALBC 组二期术前间隔时间、换药次数及住院时间均显著优于常规组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

Table 1. Perioperative conditions and comparison between the two groups of patients**表 1.** 两组患者围手术期情况与比较

指标	ALBC 组(n = 26)	常规组(n = 30)	P 值
一期术前创面面积(cm ²)	32.42 ± 7.12	31.97 ± 6.71	>0.05
二期术前间隔时间(d)	10.46 ± 2.55	15.57 ± 4.50	<0.05
二期术前换药次数(次)	2.81 ± 0.85	5.1 ± 1.40	<0.05
一期术前 VAS 评分	7.14 ± 0.81	7.25 ± 0.75	>0.05
二期术前 VAS 评分	7.25 ± 0.75	5.01 ± 0.82	<0.05
住院时间(d)	25.35 ± 5.57	29.90 ± 6.75	<0.05

2) 两组患者辅助检验结果: 两组患者一期术前血液检测指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$), 与一期术前相比, 二期术前、出院时两组患者 WBC 和 CRP 均显著下降($P < 0.05$)。但二期术前及出院时, ALBC 组的上述指标均显著优于常规组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Ancillary test results and comparison between the two groups of patients**表 2.** 两组患者辅助检查结果与比较

指标	ALBC 组(n = 26)	常规组(n = 30)	P 值
CRP mg/l			
一期术前	18.76 ± 7.87	19.38 ± 7.09	>0.05
二期术前	9.79 ± 3.01	12.89 ± 4.44	<0.05
出院前	6.53 ± 2.80	9.31 ± 2.18	<0.05
P 值	<0.05	<0.05	
WBC (10 ⁹ /L)			
一期术前	12.24 ± 3.59	12.30 ± 3.44	>0.05
二期术前	8.68 ± 2.85	10.75 ± 3.64	<0.05
出院前	7.04 ± 2.09	8.63 ± 2.17	<0.05
P 值	<0.05	<0.05	

3) 两组患者创面愈合情况: 两组患者二期术后 10 天观察创面愈合状况, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

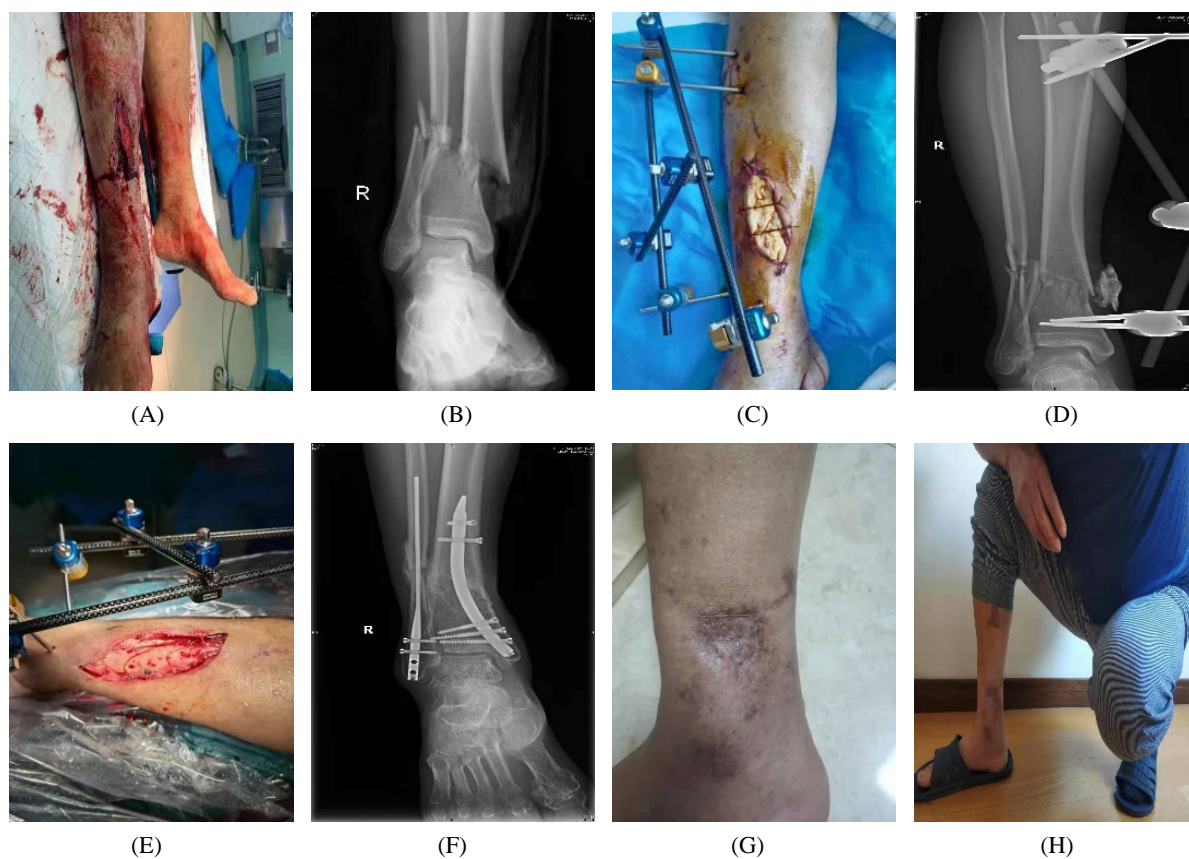
Table 3. Wound healing and comparison between the two groups of patients**表 3.** 两组患者创面愈合情况与比较

指标	ALBC 组(n = 26)	常规组(n = 30)	P 值
创面愈合质量			<0.05
显效	10 (38)	7 (23)	
有效	14 (54)	18 (60)	
无效	2 (8)	5 (17)	

4) 两组患者随访并发症情况: 所有患者术后获得 12~16 个月随访。ALBC 组软组织感染 2 例、骨髓炎 1 和术后 6 个月愈合不良 2 例, 并发症的发生率为 19.23% (5/26); 常规换药组软组织感染 5 例。骨髓炎 3 和术后 6 个月愈合不良 2 例, 并发症的发生率为 33.33% (10/30), ALBC 组并发症的发生率低于常规换药组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 病例

一名 67 岁老年男性, 车祸伤导致右侧下肢 Gustilo-III B 型骨折。(A) 右侧下肢远端开放性骨折伴软组织缺损。(B) 术前正位 X 线片示: 胫骨与腓骨远端粉碎性骨折。(C) 一期术后伤口常规换药情况。(D) 一期术后正位 X 线片示: 外固定架及创面骨水泥固定良好。(E) 一期术后 10 天, 骨水泥拆除创面骨质及软组织情况。(F) 术后 6 个月侧位和正位 X 线片示: 骨折线骨痂形成。(G) 术后 12 个月, 患者创面恢复良好。(H) 术后 12 个月, 患者下肢功能恢复良好。



5. 讨论

Gustilo-III 型胫骨骨折常由高能创伤事件引起, 胫骨前内侧软组织薄弱, 仅为筋膜和皮肤覆盖, 清创时去除坏死及严重挫伤组织, 常使伤口无法缝合, 从而导致胫骨骨质裸露, 影响骨与软组织修复。[7] 根据软组织损伤程度, Gustilo-III 型骨折分为 3 个亚型, 不同分型是术后感染的重要预后指标, [8] Gustilo IIIA 型感染发生率为 5%~10%, IIIB 型感染发生率为 10%~50%, IIIC 型感染发生率 25%~50%。[9] 对于此类伴有严重软组织损伤的骨折, 积极预防创面感染是关键。

近年来, 抗生素骨水泥基于局部释放高浓度抗生素的优势, 在预防骨折创面感染方面的应用越来越

广泛。聚甲基丙烯酸甲酯骨水泥(Polymethylmethacrylate, PMMA)是最受欢迎的局部抗生素载体,用于治疗 and 预防骨与软组织感染已有近 30 年的历史。[6] PMMA-ALBC 能有效填补软组织缺损区域,避免骨质裸露,并可刺激骨膜生长,形成骨诱导膜。Pelissier 等人研究报道,生物膜由大量的毛细血管组成,含有高浓度的骨形态发生蛋白-2 (BMP-2)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子- β -1。[10] 胫骨前内侧血管有限,全身应用抗生素到达损伤部位有效浓度降低,利用 PMMA-ALBC 不依赖血管支持,就将高浓度抗生素输送到局部伤口的优点,可有效实现抗生素给药。[11] 尽管创面局部抗生素浓度很高,但全身抗生素浓度较低,不会产生肾毒性、耳毒、胃肠道反应和过敏反应等副作用。[12]

本研究结果显示,与常规换药组患者相比,ALBC 组患者炎症指标较术前下降明显,且创面愈合情况较好。我们采用的是载有万古霉素的 PMMA-ALBC。骨折术后感染最常见的致病菌是金黄色葡萄球菌(MRSA),[13]自 20 世纪 80 年代,万古霉素一直是对抗 MRSA 的首选药物。[14] O'Toole 等人研究表明局部应用万古霉素的优点:成本低;对大多数常见病原体有效;局部高浓度,药物作用持续时间长,可预防耐药菌株;不生成骨细胞毒性。[12] Morgenstern 等研究表明,对于四肢开放性骨折患者单纯全身应用抗生素的感染率为 16.5%,而额外局部应用抗生素的感染率为 4.6%,感染率降低 11.9%。[15] 全身抗生素联合应用 PMMA-ALBC 能降低骨折术后多菌感染的发生率,最显著的是 Gustilo-III 级开放性骨折。[16] 我们最担心的问题,仍然是病人创面发生感染、骨髓炎等并发症,在后期随访过程中,所有患者均未发生深部感染。由此可见,早期应用抗生素骨水泥,有利于预防术后感染,促进创面愈合。

目前,对于 Gustilo-III 型骨折还没有规范的治疗策略,多以一期清创、外固定架固定,软组织条件允许后更换为内固定。[17] 术后创面及时换药十分重要,按照传统方式,每次换药增加创面暴露时间,导致感染率增加,也给患者带来巨大痛苦。抗生素骨水泥替换间隔时间长达 4~8 周,在此期间可持续稳定地释放抗生素且局部浓度较高,降低感染几率。[16] 如上图 D 所示,换药时避免直接接触创面,大大降低患者换药的痛苦。本研究结果显示,与常规换药组相比,ALBC 组患者换药次数、二次手术间隔时间显著减少,患者术后 VAS 评分优于常规换药组,充分体现了早期应用抗生素骨水泥的优越性。

抗生素骨水泥应用过程中也存在潜在的风险,应注意以下方面:① 骨水泥植入综合征(Bone cement implantation syndrome, BCIS),即骨水泥植入时出现的具有潜在致死性的临床综合征,主要表现为突发低血压、低氧血症或伴意识丧失。[18] 此类综合征多发生在深层组织植入过程中,有个案报道称,左胫骨慢性骨髓炎患者,创面覆盖抗生素骨水泥后发生了 BCIS。[19] ② 局部高浓度抗生素的一个负面影响是细胞毒性,它可能会抑制新骨形成并延迟骨折愈合。[20] ③ 骨水泥在塑形过程中会释放大热量,温度达 60°C~80°C, [21] 处理不当容易烫伤周围软组织。

本研究也存在一些不足。如采用回顾性队列分析,存在选择偏倚等影响;纳入研究的患者数量较少,样本量仍偏小,随访时间较短,使检验效能偏低。因此,在以后研究中需要联合多研究中心共同参与,延长随访时间。本研究中,对抗生素种类的选择属于经验性用药,对于何种抗生素以及多少剂量处理骨折创面效果较好,有待进一步研究验证。

综上所述,对胫骨 Gustilo-III 型骨折的患者,早期应用抗生素骨水泥能有效覆盖创面,填充软组织及骨折缺损区域,能够促进创面恢复并有效预防感染,是一种安全有效的治疗方法。

基金项目

山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH091)。

参考文献

[1] Chen, W., Lv, H., Liu, S., *et al.* (2017) National Incidence of Traumatic Fractures in China: A Retrospective Survey of

- 512 187 Individuals. *The Lancet Global Health*, **5**, E807-E817. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30222-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30222-X)
- [2] Johner, R. and Wruhs, O. (1983) Classification of Tibial Shaft Fractures and Correlation with Results after Rigid Internal Fixation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **178**, 7-25. <https://doi.org/10.1097/00003086-198309000-00003>
- [3] Kang, Y., Wu, Y., Ma, Y., et al. (2020) "Primary Free-Flap Tibial Open Fracture Reconstruction with the Masquelet Technique" and Internal Fixation. *Injury*, **51**, 2970-2974. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.10.039>
- [4] Hu, R., Ren, Y.J., Yan, L., et al. (2018) Analysis of Staged Treatment for Gustilo Anderson IIIB/C Open Tibial Fractures. *Indian Journal of Orthopaedics*, **52**, 411-417. <https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho.344.16>
- [5] Agarwal, P., Kukrele, R. and Sharma, D. (2019) Vacuum Assisted Closure (VAC)/Negative Pressure Wound Therapy (NPWT) for Difficult Wounds: A Review. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, **10**, 845-848. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.06.015>
- [6] Cancienne, J.M., Burrus, M.T., Weiss, D.B., et al. (2015) Applications of Local Antibiotics in Orthopedic Trauma. *Orthopedic Clinics of North America*, **46**, 495-510. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.06.010>
- [7] Molina, C.S., Stinner, D.J. and Obremesky, W.T. (2014) Treatment of Traumatic Segmental Long-Bone Defects: A Critical Analysis Review. *JBJS Reviews*, **2**, e1. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.M.00062>
- [8] Thakore, R.V., Francois, E.L., Nwosu, S.K., et al. (2017) The Gustilo-Anderson Classification System as Predictor of Nonunion and Infection in Open Tibia Fractures. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery: Official Publication of the European Trauma Society*, **43**, 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0725-y>
- [9] Ochwemah, R., Grams, V., Tjardes, T., et al. (2015) Bacterial Contamination of Open Fractures—Pathogens, Antibiotic Resistances and Therapeutic Regimes in Four Hospitals of the Trauma Network Cologne, Germany. *Injury*, **46**, S104-S108. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(15\)30027-9](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(15)30027-9)
- [10] Pelissier, P.H., Masquelet, A.C., Bareille, R., et al. (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/10.1016/S0736-0266\(03\)00165-7](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00165-7)
- [11] Hanssen, A.D. (2005) Local Antibiotic Delivery Vehicles in the Treatment of Musculoskeletal Infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **437**, 91-96. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000175713.30506.77>
- [12] O'Toole, R.V., Joshi, M., Carlini, A.R., et al. (2017) Local Antibiotic Therapy to Reduce Infection after Operative Treatment of Fractures at High Risk of Infection: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (VANCO Study). *Journal of Orthopaedic Trauma*, **31**, S18-S24. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000801>
- [13] Henkelmann, R., Frosch, K.H., Glaab, R., et al. (2017) Infection Following Fractures of the Proximal Tibia—A Systematic Review of Incidence and Outcome. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **18**, Article No. 481. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1847-z>
- [14] Hort, M., Bertsche, U., Nozinovic, S., Dietrich, A., et al. (2021) The Role of Beta-Glycosylated Wall Teichoic Acids in the Reduction of Vancomycin Susceptibility in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Microbiology Spectrum*, **9**, e0052821. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00528-21>
- [15] Morgenstern, M., Vallejo, A., McNally, M.A., et al. (2018) The Effect of Local Antibiotic Prophylaxis When Treating Open Limb Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bone & Joint Research*, **7**, 447-456. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.77.BJR-2018-0043.R1>
- [16] Schade, V.L. and Roukis, T.S. (2010) The Role of Polymethylmethacrylate Antibiotic-Loaded Cement in Addition to Debridement for the Treatment of Soft Tissue and Osseous Infections of the Foot and Ankle. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, **49**, 55-62. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2009.06.010>
- [17] Parmaksizoglu, F., Cansu, E., Unal, M.B., et al. (2013) Acute Emergency Tibialization of the Fibula: Reconstruction of a Massive Tibial Defect in a Type IIIC Open Fracture. *Strategies in Trauma and Limb Reconstruction*, **8**, 127-131. <https://doi.org/10.1007/s11751-013-0167-6>
- [18] 王雨, 王爱民. 与骨水泥相关的肺栓塞[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(8): 615-616.
- [19] Qin, Z., Deng, Y., Li, X., et al. (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>
- [20] Chang, Y., Goldberg, V.M. and Caplan, A.I. (2006) Toxic Effects of Gentamicin on Marrow-Derived Human Mesenchymal Stem Cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **452**, 242-249. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000229324.75911.c7>
- [21] Bistolfi, A., Massazza, G., Verne, 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>