

骨髓炎的分型、诊断及治疗的研究进展

王子豪¹, 刘永辉¹, 李刚¹, 王涛^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院创伤骨科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年9月30日; 录用日期: 2023年10月25日; 发布日期: 2023年11月1日

摘要

骨髓炎是骨科复杂的疾病, 其诊断和治疗具有挑战性。如果不及时治疗, 可能会导致截肢和癌症等严重后果。目前, 对骨髓炎的研究已经取得了许多新的成就, 但其诊断仍依赖于影像学、实验室检查和临床症状。本文通过对近年来国内外相关研究的回顾, 就骨髓炎的分型、诊断及治疗的研究进展作一综述。

关键词

骨髓炎, 诊断, 治疗

Research Progress in Classification, Diagnosis and Treatment of Osteomyelitis

Zihao Wang¹, Yonghui Liu¹, Gang Li¹, Tao Wang^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Traumatology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Sep. 30th, 2023; accepted: Oct. 25th, 2023; published: Nov. 1st, 2023

Abstract

Osteomyelitis is a complex disease in orthopedics, and its diagnosis and treatment are challenging. If not treated in time, it may lead to serious consequences such as amputation and cancer. At present, many new achievements have been made in the study of osteomyelitis, but its diagnosis still depends on imaging, laboratory examination and clinical symptoms. This article provides a

*通讯作者。

文章引用: 王子豪, 刘永辉, 李刚, 王涛. 骨髓炎的分型、诊断及治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17023-17029. DOI: 10.12677/acm.2023.13112384

comprehensive review of the classification, diagnosis and treatment of osteomyelitis.

Keywords

Osteomyelitis, Diagnose Osteomyelitis, Treatment of Osteomyelitis

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. 背景

骨和关节通常来说属于无菌区域，但是细菌可以通过血源性感染或从外源性感染或内源性连续感染病灶导致感染[1]进而导致患者罹患骨髓炎。骨髓炎一直是每一个创伤骨科医生的头号敌人，随着外科治疗手段、抗生素治疗的进展，以及目前对每种类型骨髓炎的诊断和鉴别方法的研究，该疾病的治疗取得了进一步进展[2]。进行了仔细的文献回顾，现就骨髓炎的分型、诊断及治疗的研究进展近况综述如下。

2. 骨髓炎的分型

骨髓炎的分型提出最早，也是应用最广泛的分型是在 1970 年，由 Waldvogel 和其同事首次报道的，根据 Waldvogel 分类系统，感染根据其持续性被分类为急性或慢性。然后根据感染源进行分类，主要可分为血源性骨髓炎、继发性骨髓炎、功能性骨髓炎(常见于糖尿病患者)。根据 Waldvogel 等人的研究，这一定义不仅揭示了临床表现变异的证据，而且增加了治愈疾病的可能性[3]。

Kelly 于 1984 年报道骨髓炎的临床类型为血源性骨髓炎、骨折愈合伴骨髓炎、骨折不愈合伴骨髓炎和无骨折性骨髓炎。该分类标准更强调病因的诊断[4]。

Gordon 等于 1988 年报道的骨髓炎的临床分类可分为三种类型，A 型：胫骨缺损和骨不连，无明显节段丢失；B 型：胫骨缺损 > 3 cm，腓骨完整；C 型：胫骨缺损 > 3 cm，累及胫腓骨[5]。

Lew 和 Waldvogel 报告了继发于邻近感染(创伤、手术或植入关节假体)的骨髓炎、继发于血管功能不全(糖尿病足感染)的骨髓炎或血源性骨髓炎。该分类基于治疗方法分类[6]。

May 等人报告的创伤性骨髓炎按骨感染、软组织和胫骨骨缺损分类，即 I 型：胫腓骨完整，承重稳定；II 型：腓骨完整，胫骨连续，但需植骨支撑；III 型：腓骨完整，胫骨缺损 ≤ 6 cm；IV 型：腓骨完整，胫骨缺损 > 6 cm；V：胫骨缺损 > 6 cm，腓骨骨折或失用[7] [8]。

Cierny-Mader 分类系统主要有四个主要组成部分，分别是宿主的状态、疾病引起的功能损害、受累部位和骨坏死的程度。文献提出没有必要区分急性和慢性感染。成人骨髓炎在此类型分型下有 12 个临床分期系统作为该分类方法的结果。骨髓炎的治疗，需要清创技术，管理死腔，并给予抗生素，是基于这种分期方法。根据 Cierny 等人的研究，通过考虑这四个关键参数，可以比较新的治疗方案和新的治疗方式的疗效[9] [10]。

骨髓炎的理想分类应涵盖所有潜在病因和时间演变的维度，并考虑影响其病理生理学的各种因素[11]。由于骨髓炎是一种异质性疾病；由于患者群体的广泛范围和对于确定最佳治疗过程重要的许多其它标准，存在多于 12 种可能的类别。两种分类经常被使用，尽管它们中没有一种是普遍公认的。这是因为它们提供了疾病的性质和病因的细节，同时还考虑到患者的生理状态，这两个因素在骨髓炎中至关重要。骨髓炎的治疗在很大程度上取决于它在临床环境中被认为是“急性”还是“慢性”。组织损伤的程度通

常与疾病阶段直接相关，尽管这种分类有时存在很大的困难。

而 Waldvogel 分类系统和 Cierny-Mader 分类系统是两个经常被提到的在已发表的文献中关于详细疾病分类的系统[12]。一般而言，Cierny-Mader 分类由于其明确的手术治疗理念而被推荐，然而，Waldvogel 分类由于其更广泛的临床相关性而被推荐[13]。

3. 骨髓炎的诊断

患有骨髓炎的患者可表现出多种多样的症状，从表现最直接的存在暴露的骨折端的开放性伤口，到骨折术后无症状感染但存在皮肤瘻管，或者总的来说无明显不适，但临床检查有局部肿胀和局部骨质压痛。

对于创伤骨科医生来说诊断和治疗骨髓炎具有十足的挑战性。但是近年来，随着对骨髓炎的微生物学及组织病理学研究的深入以及实验室研究与影像学技术(如 CT 和 MRI)的发展从而大大提高了诊断的准确性和早期诊断的能力。

3.1. 微生物学和组织病理学

在任何类型的骨髓炎中，开展治疗之前最重要的步骤是明确致病微生物，以便选择适当的抗生素进行治疗。通过血培养可明确致病微生物的种类，但是通常仅限于血源性骨髓炎。或直接对受累骨或组织进行活组织检查[14] [15]。尤其是骨组织活检，对于一些特殊类型的病人来说，骨活组织检查必须在局部麻醉或全身麻醉下进行，但仍是必要的诊断方法。通过拭子从开放性窦道采集的材料有可能呈现错误结果，因为分离株可能包括定植在该部位的非病原微生物。无论何时进行骨活检，样本都应进行需氧和厌氧培养。如果不存在常见的培养微生物且临床特征相容，则应采集并处理分枝杆菌和真菌培养物样本。在种植体相关感染中，为了获得最大诊断率，清创时应从种植体周围最多 5 个部位获取深部标本。通过活检或在手术期间作为冷冻切片获得用于组织病理学的组织标本也是重要的，因为大量中性粒细胞的存在指示感染。每个高倍视野内中性粒细胞超过 5 个提示感染，敏感性为 43%~84%，特异性为 93%~97% [16]。肉芽肿性病变的 Ziehl-Neelsen 染色阳性可使分枝杆菌感染的诊断早于培养结果，虽然金黄色葡萄球菌是大多数类型骨髓炎中最常见的分离微生物，但根据疾病类型和流行病学因素，也可分离出许多其他微生物。

3.2. 实验室研究

目前，有限的研究探讨了血清炎症生物标志物对肢体 COM 的诊断价值，特别是降钙素原(PCT)、IL-6、TNF- α 和血清淀粉样蛋白 A (SAA)等新兴生物标志物[17]，而 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)已用于预测骨髓炎复发[17]。CRP 在感染早期迅速升高，经过有效的抗生素治疗后会在 6 h 内明显下降，在 7~10 天左右恢复到正常水平，因此 CRP 常作为监测疾病转归的重要指标，ESR 在感染早期升高较慢，通常在得到有效治疗 2~3 周内缓慢下降，恢复至正常水平需要 3 个月，所以一般将 ESR 作为评估治疗效果的随访指标，且 ESR 更敏感、特异，与骨髓炎复发独立相关，在指导抗生素治疗的持续时间[17]内 CRP 与 ESR 虽然敏感性高但是其特异性却很低，诸如肿瘤、类风湿、免疫系统疾病也可见明显升高[18]，有关新型炎症反应因子诸如：IL-6、TNF- α 、PCT 的研究目前大多围绕假体周围感染开展，且具体临床价值仍然存在争议，因此，使用炎症反应因子评估是否存在慢性骨髓炎的特异性较差，影响因素较多，还应结合患者临床症状和其它检查，有学者通过回顾性研究发现，降钙素原、IL-6、TNF- α 、ESR 这三个指标的组合用于慢性骨髓炎的预测可能是有价值的，应高度怀疑慢性骨髓炎[19]，要说明的是，由于慢性骨髓炎的复杂性和表现的特异性，目前尚无明确的文献或研

究表明单纯依据实验室研究可以诊断慢性骨髓炎[20]。

3.3. 影像学研究

骨髓炎的诊断性成像需要多种成像技术的组合以进行准确诊断。常规 X 线摄影应始终是首先开始的成像模式，因为它提供了疑似感染区域的骨和软组织的解剖和病理状况的概述。超声检查在诊断积液、骨膜受累情况和周围软组织异常方面最有用，并可为诊断或治疗性抽吸、引流或组织活检提供引导。计算机断层扫描可以是检测早期骨侵蚀和记录死骨、异物或气体形成的有用方法，但通常不如用于检测骨感染的其他方式敏感。磁共振成像是检测骨髓炎最敏感和最特异的成像方式，并提供了极好的解剖细节和感染过程和软组织受累程度的更准确信息。核医学成像在识别多灶性骨受累方面特别有用骨髓炎的影像学检查包括 X 线片[21]。

4. 治疗方法

及时、正确的诊断和治疗对慢性骨髓炎的治疗至关重要。目前来说慢性骨髓炎的治疗重点即选用敏感抗生素、彻底清创、彻底清除死腔和创面覆盖[19]。

4.1. 抗生素治疗一般原则和给药途径

抗生素对骨组织的渗透作用已被广泛研究，但数据显示药物之间以及同一药物的不同研究之间存在显著差异。一般来说，骨组织渗透性较低，大多数抗生素的骨与血清浓度比最大为 0.3 [22]。为了克服抗生素扩散到受感染的骨中浓度较低的问题，在骨髓炎的治疗中，抗生素多数为静脉内应用，以便实现最高可能的血浆浓度和随后的骨组织渗透[23]。

肠胃外施用理论上可以是静脉内或肌内。然而，由于治疗持续时间较长以及患者在术后可能接受的抗凝治疗，肌内途径通常很困难，从而减少了肌内途径的肠外治疗的选择。长期静脉内治疗的需要通常需要植入中心静脉导管或静脉留置管，这导致患者罹患与导管相关的并发症的概率大大增加，例如导管感染和血栓形成[24]。因此，具有高口服生物利用度的抗生素引起了越来越多的关注，并且各种研究试图比较口服和静脉内施用的功效。

4.2. 病原体特异性治疗

1) 革兰氏阳性菌：葡萄球菌甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)选用抗葡萄球菌肠胃外 β -内酰胺剂，即，苯唑西林、萘夫西林和头孢唑林，通常用于静脉内给药，且口服生物利用率低。

2) 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)：选用糖肽类药物，如万古霉素和替考拉宁，被认为是治疗骨髓炎时抗 MRSA 的主要药物。这两种药物均仅以胃肠外制剂形式提供。且万古霉素由于其长期应用史可作为首选药物，然而，它具有升高的不良事件风险，特别是急性肾衰竭，特别是在具有其他风险因素的患者中，例如伴随使用肾毒性药物、高血清谷浓度或长期给药等患者中[25]。

3) 链球菌和肠球菌：选用氨苄西林或阿莫西林以及肠外第一代、第二代或第三代头孢菌素，需要注意的是可用作口服的是阿莫西林及第一、二代头孢菌素。链球菌性骨髓炎通常与 β -溶血性链球菌有关，但是口服 β -内酰胺通常具有较差的活性，并且在慢性骨髓炎的情况下不是有效的选择[23]。

4) 革兰氏阴性菌：肠胃外选择包括青霉素- β -内酰胺酶抑制剂组合药物、头孢菌素类、氨基糖苷类、碳青霉烯类和氨基糖苷类。可用于治疗革兰氏阴性骨髓炎的口服药物的数量比革兰氏阳性骨髓炎更有限。氟喹诺酮类药物似乎是这种情况下的一线选择。因为它们具有抗生物膜活性，并且实验研究的结果表明，它们在治疗革兰氏阴性骨髓炎方面优于其他药物，无论是单独使用还是与其他药物联合使用[26] [27]。

TMP-SMX 和四环素类, 如多西环素和米诺环素, 被认为是替代选择。

5) 假单胞菌: 可选的抗生素种类较少, 如哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、氨曲南、碳青霉烯类, 且限制多。并且已经证明假单胞菌属骨髓炎的失败率是葡萄球菌骨髓炎的三倍[28]。

6) 多药耐药革兰氏阴性菌: 目前很少有治疗选择, 仅限于氨基糖苷类、粘菌素、替加环素和静脉内磷霉素, 尽管其骨渗透特征未知, 并且这些药物治疗骨髓炎的疗效证据很少或无效。

7) 专性厌氧菌: 甲硝唑是治疗由专性厌氧菌(痤疮丙酸杆菌除外)引起的慢性骨髓炎的首选药物, 因为其口服生物利用度高, 杀灭能力显著, 组织扩散性好。

4.3. 抗生素给药时间

慢性骨髓炎需要长期的抗生素治疗是常见的观点和实践。然而, 治疗的最佳持续时间尚不清楚。大多数专家赞成在外科清创术之后静脉注射抗生素至少 4~6 周, 这个观点是基于清创的骨被血管化的软组织覆盖所花费的时间。由于抗菌药物对骨组织的渗透性低且复发率高, 通常需要口服抗生素进行长期治疗(3~6 个月)[29]。

4.4. 手术治疗

手术治疗慢性骨髓炎是一种有效的治疗方法, 治疗过程中重要的部分, 包括彻底清创和彻底清除死腔[30], 以及骨稳定性丧失后如何获得更好的功能。通常一次彻底清创是不够的, 在一项对 53 例首次清创时细菌培养阳性的慢性骨髓炎患者的研究中, 第 2 次清创时仍有 26% 的患者细菌培养阳性[31]。彻底清创至关重要, 清创范围包括炎症组织、死骨、窦道、疤痕组织、感染肉芽组织、髓腔脓肿、硬化骨, 直到露出活力正常的骨组织及软组织[32]。研究表明, 慢性骨髓炎患者皮质骨中的细菌可存活数年, 因此, Haidar 等人[33]主张尽可能扩大清创范围, 以清除感染和可疑的感染或坏死组织。如有必要, 应使用骨运输技术来促进骨缺损的愈合和防止复发。必要时, 应采用骨搬移技术促进骨缺损愈合, 防止复发。Masquelet 技术(膜诱导技术)联合抗生素涂层髓内钉可有效控制感染, 为骨缺损修复创造良好的生物力学环境。具有良好的临床疗效。Masquelet 技术可用于长骨缺损的治疗。第一阶段, 创面完全清创闭合后, 骨缺损诱导膜结构。第二阶段植入自体松质骨。然而膜诱导技术治疗慢性骨髓炎的报道相对较少。自体肌皮瓣, 筋膜皮瓣, 真空封闭引流(VSD)装置为组织缺损提供了解决方案。VSD 装置可以修整到伤口缺损的形状和大小, 并让抗生素不间断地流经病灶, 吸引分泌物和冲洗液[34]。VSD 最重要的功能是暂时填充缺损的骨骼和软组织, 封闭伤口, 防止局部炎症的蔓延, 促进肉芽组织的生长, 充分准备部位。充盈缺损部位的肌肉供血良好, 可增加局部血液循环, 增强抑菌作用, 促进伤口愈合。

5. 总结

尽管治疗手段不断增加, 慢性骨髓炎仍然是一个具有挑战性和难以治疗的临床情况, 经常复发, 感染的潜伏期显著影响患者的生活质量。显然, 需要更多的研究来确定每种骨髓炎病原体最合适的抗生素、持续时间、剂量和给药途径及手术方式。

参考文献

- [1] Subramanyam, K.N., Mundargi, A.V., Prabhu, M.V., Gopakumar, K.U., Gowda, D.S.A. and Reddy, D.R. (2023) Surgical Management of Chronic Osteomyelitis: Organisms, Recurrence and Treatment Outcome. *Chinese Journal of Traumatology*, **26**, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2023.01.003>
- [2] Haidar, R., Der Boghossian, A. and Atiyeh, B. (2010) Duration of Post-Surgical Antibiotics in Chronic Osteomyelitis: Empiric or Evidence-Based? *International Journal of Infectious Diseases*, **14**, e752-e758. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.01.005>

- [3] Waldvogel, F.A., Medoff, G. and Swartz, M.N. (1970) Osteomyelitis: A Review of Clinical Features, Therapeutic Considerations and Unusual Aspects. *The New England Journal of Medicine*, **282**, 198-206. <https://doi.org/10.1056/NEJM197001222820406>
- [4] Kelly, P.J. (1984) Infected Nonunion of the Femur and Tibia. *Orthopedic Clinics of North America*, **15**, 481-490. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)31098-1](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)31098-1)
- [5] Gordon, L. and Chiu, E.J. (1988) Treatment of Infected Non-Unions and Segmental Defects of the Tibia with Staged Microvascular Muscle Transplantation and Bone-Grafting. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **70**, 377-386. <https://doi.org/10.2106/00004623-198870030-00009>
- [6] Lew, D.P. and Waldvogel, F.A. (2004) Osteomyelitis. *Lancet*, **364**, 369-379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16727-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16727-5)
- [7] May, J.W., Jupiter, J.B., Weiland, A.J. and Byrd, H.S. (1989) Clinical Classification of Post-Traumatic Tibial Osteomyelitis. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, **71**, 1422-1428. <https://doi.org/10.2106/00004623-198971090-00027>
- [8] May, J.W., Gallico, G.G., Jupiter, J. and Savage, R.C. (1984) Free Latissimus Dorsi Muscle Flap with Skin Graft for Treatment of Traumatic Chronic Bony Wounds. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **73**, 641-651. <https://doi.org/10.1097/00006534-198404000-00022>
- [9] Cierny, G., Mader, J.T. and Penninck, J.J. (2003) A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **41**, 7-24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000088564.81746.62>
- [10] Mader, J.T., Shirtliff, M. and Calhoun, J.H. (1999) The Host and the Skeletal Infection: Classification and Pathogenesis of Acute Bacterial Bone and Joint Sepsis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **13**, 1-20. <https://doi.org/10.1053/berh.1999.0003>
- [11] Ma, J. and Yang, F. (2020) Advances in Clinical Diagnosis and Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults. *Zhong-guo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, **34**, 651-655. (In Chinese)
- [12] Kavanagh, N., Ryan, E.J., Widaa, A., Sexton, G., Fennell, J., O'Rourke, S., Cahill, K.C., Kearney, C.J., O'Brien, F.J. and Kerrigan, S.W. (2018) Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. *Clinical Microbiology Reviews*, **31**, e00084-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-17>
- [13] Lima, A.L., Oliveira, P.R., Carvalho, V.C., Cimerman, S. and Savio, E. (2014) Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **18**, 526-534. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.12.005>
- [14] Howard, C.B., Einhorn, M., Dagan, R., Yagupski, P. and Porat, S. (1994) Fine-Needle Bone Biopsy to Diagnose Osteomyelitis. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, **76**, 311-314. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.76B2.8113300>
- [15] Jacobson, I.V. and Sieling, W.L. (1987) Microbiology of Secondary Osteomyelitis. Value of Bone Biopsy. *South African Medical Journal*, **72**, 476-477.
- [16] Chuard, C. and Waldvogel, F.A. (1991) Treatment of Infections Associated with Implanted Medical Devices. *Surgical Technology International*, **40**, 73-78.
- [17] Lin, Z., Vasudevan, A. and Tambyah, P.A. (2016) Use of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein to Predict Osteomyelitis Recurrence. *Journal of Orthopaedic Surgery*, **24**, 77-83. <https://doi.org/10.1177/230949901602400118>
- [18] Groll, M.E., Woods, T. and Salcido, R. (2018) Osteomyelitis: A Context for Wound Management. *Advances in Skin & Wound Care*, **31**, 253-262. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000532737.64628.2a>
- [19] Jiang, N., Qin, C.H., Hou, Y.L., Yao, Z.L. and Yu, B. (2017) Serum TNF- α , Erythrocyte Sedimentation Rate and IL-6 Are More Valuable Biomarkers for Assisted Diagnosis of Extremity Chronic Osteomyelitis. *Biomarkers in Medicine*, **11**, 597-605. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0082>
- [20] 化昊天, 王新卫, 张磊, 等. 慢性骨髓炎的诊疗研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2022, 11(2):132-136.
- [21] Pineda, C., Espinosa, R. and Pena, A. (2009) Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. *Seminars in Plastic Surgery*, **23**, 80-89. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214160>
- [22] Landersdorfer, C.B., Bulitta, J.B., Kinzig, M., Holzgrabe, U. and Sörgel, F. (2009) Penetration of Antibacterials into Bone: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Bioanalytical Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **48**, 89-124. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948020-00002>
- [23] Fantoni, M., Taccari, F. and Giovannenze, F. (2019) Systemic Antibiotic Treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 258-270.
- [24] Pulcini, C., Couadau, T., Bernard, E., Lorthat-Jacob, A., Bauer, T., Cua, E., Mondain, V., Chichmanian, R.M., Dellamonica, P. and Roger, P.M. (2008) Adverse Effects of Parenteral Antimicrobial Therapy for Chronic Bone Infections.

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, **27**, 1227-1232.

<https://doi.org/10.1007/s10096-008-0570-y>

- [25] Lodise, T.P., Patel, N., Lomaestro, B.M., Rodvold, K.A. and Drusano, G.L. (2009) Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **49**, 507-514. <https://doi.org/10.1086/600884>
- [26] Widmer, A.F., Wiestner, A., Frei, R. and Zimmerli, W. (1991) Killing of Nongrowing and Adherent Escherichia Coli Determines Drug Efficacy in Device-Related Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **35**, 741-746. <https://doi.org/10.1128/AAC.35.4.741>
- [27] Legout, L., Senneville, E., Stern, R., Yazdanpanah, Y., Savage, C., Roussel-Delvallez, M., Rosele, B., Migaud, H. and Mouton, Y. (2006) Treatment of Bone and Joint Infections Caused by Gram-Negative Bacilli with a Cefepime-Fluoroquinolone Combination. *Clinical Microbiology and Infection*, **12**, 1030-1033. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01523.x>
- [28] Tice, A.D., Hoaglund, P.A. and Shoultz, D.A. (2003) Risk Factors and Treatment Outcomes in Osteomyelitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **51**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg186>
- [29] Rod-Fleury, T., Dunkel, N., Assal, M., Rohner, P., Tahintzi, P., Bernard, L., Hoffmeyer, P., Lew, D. and Uçkay, I. (2011) Duration of Post-Surgical Antibiotic Therapy for Adult Chronic Osteomyelitis: A Single-Centre Experience. *International Orthopaedics*, **35**, 1725-1731. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1221-y>
- [30] Tetsworth, K. and Cierny, G. (1999) Osteomyelitis Debridement Techniques. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **360**, 87-96. <https://doi.org/10.1097/00003086-199903000-00011>
- [31] Patzakis, M.J., Greene, N., Holtom, P., Shepherd, L., Bravos, P. and Sherman, R. (1999) Culture Results in Open Wound Treatment with Muscle Transfer for Tibial Osteomyelitis. *Orthopaedics and Related Research*, **360**, 66-70. <https://doi.org/10.1097/00003086-199903000-00009>
- [32] Thaddeus Chika, A. and Emeka, O.M. (2016) Whole Clavicle Sequestration from Chronic Osteomyelitis in a 10 Year Old Boy: A Case Report and Review of the Literature. *Annals of Medicine & Surgery*, **6**, 92-95. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.02.011>
- [33] Hotchen, A.J., McNally, M.A. and Sendi, P. (2017) The Classification of Long Bone Osteomyelitis: A Systemic Review of the Literature. *Journal of Bone and Joint Infection*, **2**, 167-174. <https://doi.org/10.7150/jbji.21050>
- [34] Niu, F., Fu, Q., Yang, C.J., Yin, L.M., Liu, H.G., Tian, T. and Lai, W. (2016) Treatment of the Postoperative Infection of Limbs Fracture after Internal Fixation with Vacuum Sealing Drainage (VSD) Combined with Continual Irrigation. *China Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **29**, 651-654. (In Chinese)