

万古霉素联合骨搬移术治疗 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎的效果及对血清 TLR4、TNF- α 和 PCT 水平的影响[△]

陈立喜^{1*}, 陈元良², 卓泽铭¹, 王和杰¹(1. 中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院骨科, 海口 570208; 2. 海口市骨科与糖尿病医院骨科, 海口 570311)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)05-0545-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.05.007



摘要 目的:探讨万古霉素联合骨搬移术治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染胫骨创伤性骨髓炎的效果及对血清 Toll 样受体 4(TLR4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和降钙素原(PCT)水平的影响。方法:选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院收治的 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎患者 120 例,利用计算机生成的随机数列分为对照组、观察一组和观察二组,每组 40 例。对照组患者采用常规手术治疗,观察一组患者采用骨搬移术治疗,观察二组患者采用万古霉素联合骨搬移术治疗。比较三组患者血清 TLR4、TNF- α 和 PCT 水平,观察两组患者的临床疗效、MRSA 清除率、炎症指标[白细胞计数(WBC)、血清 C 反应蛋白(CRP)和白细胞介素 6(IL-6)]及血液流变学指标(血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积、红细胞沉降率和红细胞聚集指数)水平。结果:治疗 2 周后,观察二组患者 TLR4、TNF- α 和 PCT 水平低于对照组、观察一组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 周后,观察二组患者的总有效率、MRSA 清除率分别为 92.50%(37/40)、90.00%(36/40),高于对照组[80.00%(32/40)、75.00%(30/40)]和观察一组[85.00%(34/40)、80.00%(32/40)],差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 2 周后,观察二组患者 WBC、CRP 和 IL-6 水平,血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积和红细胞沉降率低于对照组和观察一组,红细胞聚集指数高于对照组和观察一组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:万古霉素联合骨搬移术治疗 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎的疗效较好,能有效抑制患者血清 TLR4、TNF- α 和 PCT 水平的升高。

关键词 万古霉素;骨搬移术;创伤性骨髓炎;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染

Efficacy of Vancomycin Combined with Bone Transfer Surgery in the Treatment of MRSA-Infected Traumatic Osteomyelitis of Tibia and Its Effects on Serum TLR4, TNF- α and PCT Levels[△]

CHEN Lixi¹, CHEN Yuanliang², ZHUO Zeming¹, WANG Hejie¹(1. Dept. of Orthopedics, Haikou People's Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine of Central South University, Haikou 570208, China; 2. Dept. of Orthopedics, Haikou Orthopaedic and Diabetes Hospital, Haikou 570311, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of vancomycin combined with bone transfer surgery in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infected traumatic osteomyelitis of tibia and its effects on serum Toll-like receptor 4 (TLR4), tumor necrosis factor α (TNF- α) and procalcitonin (PCT). **METHODS:** A total of 120 patients with MRSA-infected traumatic osteomyelitis of tibia admitted into Haikou People's Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine of Central South University from Apr. 2020 to Apr. 2022 were selected to be divided into control group, observation group 1 and observation group 2 by using computer-generated random number series, with 40 cases in each group. The control group was given conventional surgery, the observation group 1 was given bone transfer surgery, the observation group 2 was given vancomycin combined with bone transfer surgery. The serum TLR4, TNF- α and PCT levels were compared among three groups, the clinical efficacy, MRSA clearance rates, inflammatory indicators [white blood cell count (WBC), serum C reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6)] and hemorheological indicators (plasma viscosity, whole blood viscosity, fibrinogen, hematokrit, erythrocyte sedimentation rate, erythrocyte aggregation index) of the three groups were observed. **RESULTS:** After 2 weeks of treatment, the TLR4, TNF- α and PCT levels of observation group 2 were lower than those of the control group and the observation group 1, with statistically significant differences ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, the total effective rate and MRSA clearance rate of observation group 2 were respectively 92.50% (37/40) and 90.00% (36/40), higher than those of the control group [80.00% (32/40) and 75.00% (30/40)] and the observation group 1

[△] 基金项目:海南省自然科学基金面上项目(No. 820MS169)

* 主治医师。研究方向:四肢骨折诊疗;髋、膝关节置换术后感染相关治疗。E-mail:clx3383@163.com

[85.00% (34/40) and 80.00% (32/40)], with statistically significant differences ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, the WBC, CRP and IL-6 levels, plasma viscosity, whole blood viscosity, fibrinogen, hematokrit and erythrocyte sedimentation rate of observation group 2 were lower than those of the control group and the observation group 1, while the erythrocyte aggregation index of observation group 2 was higher than that of the control group and observation group 1, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of vancomycin combined with bone transfer surgery in the treatment of MRSA infected traumatic osteomyelitis of tibia is remarkable, which can effectively inhibit the increasing of serum TLR4, TNF- α and PCT levels.

KEYWORDS Vancomycin; Bone transfer surgery; Traumatic osteomyelitis; Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection

创伤性骨髓炎是由创伤引起的一些外源性细菌感染,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染,会使外来细菌在患者体内定植或引起细菌在内置物上定植,细菌繁殖后会引起一些骨骼受损和感染,进而引发骨髓炎,其中发病部位在胫骨骨髓的感染称为胫骨创伤性骨髓炎^[1-2]。出现感染后常表现为发热、局部化脓性炎症等,通常需要手术治疗。骨搬运术为临床常用手术方法,是把健康骨头移植到骨缺损等部位,促进受损部位恢复的一种治疗方式^[3]。万古霉素是一种糖肽类抗菌药物,适用于治疗 MRSA 引起的感染,对青霉素过敏患者以及其他球菌感染等也具有疗效^[4]。本研究探讨了万古霉素联合骨搬运术治疗 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎的效果及对患者血清 Toll 样受体 4 (TLR4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和降钙素原 (PCT) 水平的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院(以下简称“我院”)收治的 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎患者 120 例为研究对象。纳入标准:(1)病理检测结果为创伤性骨髓炎且创面细菌培养均为 MRSA^[5];(2)无凝血功能障碍;(3)无合并其他严重器质性疾病;(4)对本研究药物无过敏反应;(5)患者及家属对本研究均知情。排除标准:对本研究药物过敏者;伴有心力衰竭、高血压危象等其他严重疾病者;凝血功能障碍者;依从性差者;入组前近期已服用本研究所用药物者。利用计算机生成的随机数列分为对照组、观察一组和观察二组,每组 40 例。对照组患者中,男性 22 例,女性 18 例;年龄 21~60 岁,平均(37.59 \pm 18.91)岁;体重 46~74 kg,平均(55.62 \pm 7.84) kg;开放性骨折 26 例,闭合性骨折 14 例;左侧 20 例,右侧 20 例。观察一组患者中,男性 21 例,女性 19 例;年龄 22~58 岁,平均(36.67 \pm 17.42)岁;体重 45~73 kg,平均(56.96 \pm 8.90) kg;开放性骨折 24 例,闭合性骨折 16 例;左侧 19 例,右侧 21 例。观察二组患者中,男性 20 例,女性 20 例;年龄 22~59 岁,平均(36.74 \pm 17.51)岁;体重 45~75 kg,平均(56.98 \pm 8.87) kg;开放性骨折 25 例,闭合性骨折 15 例;左侧 21 例,右侧 19 例。三组患者一般资料相似,具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核通过(伦理批号:伦 S201909035)。

1.2 方法

三组患者入院后行 CT、X 线和血常规等检查,以明确骨坏死、骨折类型等;同时,进行创面细菌培养和药物敏感试验,明确细菌类型和治疗药物的选择。根据培养、检查结果,选用抗

菌药物治疗,同时进行局部彻底的清创手术治疗。若出现死骨形成,则进行必要性死骨摘除,并且应用抗生素骨水泥链进行填充。有骨质的缺损者,可行带血管蒂的骨瓣植入,来促进骨缺损部位的恢复。(1)对照组患者给予常规手术治疗,完成各项检查后行骨膜下分层穿刺,穿刺发现有脓液时,在骨膜下或者骨髓内脓肿处切开引流,清除骨坏死部分及增生的疤痕和肉芽组织,根据患者实际情况置管冲洗 1~2 周,待炎症消失后再对伤口进行缝合。(2)观察一组患者给予骨搬运术治疗,在检查患者创伤处后彻底清除骨坏死部分及增生的疤痕和肉芽组织,待炎症控制后再将自身带血管蒂的骨段进行搬运,搬运分 3~5 次进行,每日搬运 1 次,搬运过程若发生不良反应,需对搬运速度进行调整或停止搬运。在搬运过程中,根据患者骨损伤范围确定搬运长度。(3)观察二组患者给予骨搬运术联合注射用盐酸万古霉素治疗,分别在术前 30 min 和术后 12 h 后开始使用注射用盐酸万古霉素[规格:0.5 g(50 万 U),按 C₆₆H₇₅Cl₂N₉O₂₄ 计],1 日 2 次,1 次 1 g,临用前用注射用水 10 mL 溶解后再用 0.9%氯化钠注射液 200 mL 稀释后静脉滴注,每次静脉滴注>60 min,连续治疗 2 周^[6],其他治疗措施同观察一组。

1.3 观察指标

(1)血清 TLR4、TNF- α 和 PCT:治疗前、治疗 2 周后,分别采集三组患者空腹时的外周静脉血,离心处理后,采用双抗体夹心法检测血清 TLR4 水平,采用放射免疫分析法检测 TNF- α 、PCT 水平。(2)炎症指标:治疗前、治疗 2 周后,分别采集三组患者空腹时的外周静脉血,离心处理后,采用血细胞分析仪检测并比较白细胞计数(WBC),采用酶联免疫吸附试验检测并比较血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)水平。(3)血液流变学指标:治疗前、治疗 2 周后,分别采集三组患者空腹时的外周静脉血,离心处理后,采用毛细管式黏度计测定法检测血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积、红细胞沉降率及红细胞聚集指数。

1.4 疗效、MRSA 清除评定标准

治疗 2 周后,分别对三组患者的临床疗效、MRSA 清除情况进行统计并比较。根据抗菌药物临床研究将临床疗效分为 4 级标准^[7]。痊愈:临床症状完全消失,炎症指标正常,影像学检查提示无明显骨髓炎病变,X 线检查结果显示正常;显效:无任何临床症状,炎症指标正常,医师整体评估(PGA)评分为 0 分,X 线检查结果显示改善;进步:临床症状、生命体征和炎症指标 CRP、红细胞沉降率均改善>30%,或 PGA 评分下降至少 1 分,X 线检查结果显示部分改善;无效:给予临床治疗或升

级治疗后,临床症状、炎症指标和影像学检查结果仍无改善或有进展。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数)/总病例数×100%。

病原清除标准分为4级。清除:标本未分离出MRSA;假定清除:未收集到标本,且临床症状消失;部分清除:标本未分离出MRSA,但存在其他致病菌种,且临床症状消失;未清除:标本仍能分离出MRSA。病原菌清除率=(清除病例数+假定清除病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析,计量资料如血清TLR4、TNF-α和PCT水平等用 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组间比较进行方差分析,两两间比较采用*t*检验;计数资料如总疗效等用率(%)表示,组内、组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效、MRSA 清除率比较

治疗2周后,观察一组、观察二组患者的临床疗效、MRSA清除率高于对照组,观察二组患者的临床疗效、MRSA清除率高于观察一组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表1—2。

表 3 三组患者治疗前后血清 TLR4、TNF-α 和 PCT 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	TLR4/(ng/mL)		TNF-α/(pg/mL)		PCT/(mg/L)	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
观察一组(<i>n</i> =40)	6.82±1.26	4.78±0.72 ^{ac}	5.65±2.10	3.64±0.34 ^{ac}	8.83±1.71	4.57±0.68 ^{ac}
观察二组(<i>n</i> =40)	6.86±1.32	2.56±0.68 ^{abc}	5.72±2.13	1.16±0.24 ^{abc}	8.80±1.62	2.21±0.87 ^{abc}
对照组(<i>n</i> =40)	6.79±1.24	5.61±1.20 ^a	5.65±2.06	4.27±0.58 ^a	8.75±1.47	5.39±0.98 ^a
<i>F</i>	0.198	5.374	0.319	4.263	0.257	5.954
<i>P</i>	0.843	0.037	0.750	0.026	0.810	0.049

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与观察一组比较,^b*P*<0.05;与对照组比较,^c*P*<0.05。

表 4 三组患者治疗前后炎症指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	WBC/(×10 ⁹ /L)		CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/mL)	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
观察一组(<i>n</i> =40)	12.53±2.14	7.70±1.15 ^{ac}	27.06±3.21	12.43±1.56 ^{ac}	7.87±1.20	4.36±0.21 ^{ac}
观察二组(<i>n</i> =40)	12.49±2.18	5.76±1.27 ^{abc}	27.12±3.10	9.58±1.34 ^{abc}	7.85±1.19	2.27±0.10 ^{abc}
对照组(<i>n</i> =40)	12.57±2.27	8.54±1.56 ^a	26.86±3.26	14.81±1.62 ^a	7.79±1.12	5.53±0.27 ^a
<i>F</i>	0.231	5.842	0.196	3.671	0.326	5.462
<i>P</i>	0.807	0.046	0.850	0.034	0.714	0.040

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与观察一组比较,^b*P*<0.05;与对照组比较,^c*P*<0.05。

2.4 三组患者血液流变学指标水平比较

治疗2周后,三组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积和红细胞沉降率低于同组治疗前,红细胞聚集指数高于同组治疗前;观察一组、观察二组患者血浆黏度、全血黏度、

表 1 三组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效
观察一组(<i>n</i> =40)	21(52.50)	13(32.50)	4(10.00)	2(5.00)	34(85.00)
观察二组(<i>n</i> =40)	24(60.00)	13(32.50)	2(5.00)	1(2.50)	37(92.50)
对照组(<i>n</i> =40)	18(45.00)	14(35.00)	5(12.50)	3(7.50)	32(80.00)
χ^2					4.520
<i>P</i>					0.027

表 2 三组患者 MRSA 清除率比较[例(%)]

组别	清除	假定清除	部分清除	未清除	总清除
观察一组(<i>n</i> =40)	20(50.00)	12(30.00)	5(12.50)	3(7.50)	32(80.00)
观察二组(<i>n</i> =40)	25(62.50)	11(27.50)	3(7.50)	1(2.50)	36(90.00)
对照组(<i>n</i> =40)	17(42.50)	13(32.50)	6(15.00)	4(10.00)	30(75.00)
χ^2					4.823
<i>P</i>					0.016

2.2 三组患者血清 TLR4、TNF-α 和 PCT 水平比较

治疗2周后,三组患者的TLR4、TNF-α和PCT水平低于同组治疗前,观察一组、观察二组患者低于对照组,观察二组患者低于观察一组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表3。

2.3 三组患者炎症指标水平比较

治疗2周后,三组患者的WBC、CRP和IL-6水平低于同组治疗前,观察一组、观察二组患者低于对照组,观察二组患者低于观察一组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表4。

纤维蛋白原、红细胞压积和红细胞沉降率低于对照组,红细胞聚集指数高于对照组;观察二组患者血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积和红细胞沉降率低于观察一组,红细胞聚集指数高于观察一组,上述差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表5。

表 5 三组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	血浆黏度/(mPa·s)		全血黏度/(mPa·s)		纤维蛋白原/(g/L)	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
观察一组(<i>n</i> =40)	5.58±0.25	4.16±0.12 ^{ac}	5.82±0.23	4.12±0.19 ^{ac}	5.81±0.21	4.21±0.19 ^{ac}
观察二组(<i>n</i> =40)	5.70±0.21	2.34±0.10 ^{abc}	5.73±0.20	3.30±0.15 ^{abc}	5.85±0.19	2.39±0.12 ^{abc}
对照组(<i>n</i> =40)	5.65±0.30	4.41±0.15 ^a	5.79±0.13	4.36±0.23 ^a	5.79±0.20	4.50±0.21 ^a
<i>F</i>	0.219	9.656	0.184	3.654	0.326	10.242
<i>P</i>	0.827	0.000	0.865	0.035	0.714	0.000

组别	红细胞压积/%		红细胞沉降率/(mm/h)		红细胞聚集指数	
	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后	治疗前	治疗2周后
观察一组(<i>n</i> =40)	0.96±0.20	0.60±0.28 ^{ac}	9.59±1.16	7.50±1.12 ^{ac}	6.67±0.89	9.35±1.25 ^{ac}
观察二组(<i>n</i> =40)	0.89±0.20	0.40±0.21 ^{abc}	9.62±1.21	4.75±1.07 ^{abc}	6.63±0.91	10.28±1.23 ^{abc}
对照组(<i>n</i> =40)	0.93±0.16	0.68±0.31 ^a	9.56±1.12	7.96±1.18 ^a	6.57±0.84	8.86±1.32 ^a
<i>F</i>	0.175	3.946	0.371	18.356	0.207	5.563
<i>P</i>	0.890	0.041	0.613	0.000	0.379	0.009

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05;与观察一组比较,^b*P*<0.05;与对照组比较,^c*P*<0.05。

3 讨论

创伤性骨髓炎的发病率不断升高,其中胫骨为发生开放性骨折及骨感染最常见的部位之一^[8]。胫骨创伤性骨髓炎易通过血液传播,导致患者发生 MRSA 感染^[9]。感染后可出现水肿或炎症、骨粘连瘢痕等症状,治疗周期长,且治疗期间及治疗后的感染率和复发率较高^[10]。因此,在治疗过程中选用适宜的抗菌药物控制感染十分重要。万古霉素作为首个糖肽类抗菌药物,对葡萄球菌等革兰阳性菌有强大的抗菌作用,尤其对于耐药菌群的效果显著,是目前治疗 MRSA 感染的首选药。发生 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎后,需先进行细菌培养和药物敏感试验,根据相关结果,在医师的指导下选择敏感抗菌药物进行抗感染治疗^[11]。因万古霉素具有耳毒性等不良反应,在治疗过程中需根据患者个人实际情况调整剂量和滴注速度。

研究结果表明,治疗 2 周后,观察二组患者的疗效、MRSA 清除率明显更佳,这与骨搬运术联合万古霉素治疗可发挥强大的抗菌作用有关。万古霉素可阻碍细菌 RNA 合成,改变细菌细胞膜的通透性,用于临床 MRSA 感染所致感染性疾病的抗菌疗效较好^[12]。万古霉素联合骨搬运术治疗,可更好地清除 MRSA 感染者的创面细菌,更利于患者病情的恢复,从而使得临床疗效更佳。治疗 2 周后,观察二组患者的 TLR4、TNF-α 和 PCT 水平均低于对照组和观察一组。原因可能是观察二组在进行骨搬运术治疗的同时给予万古霉素控制感染,可较好地阻碍 MRSA 细菌细胞壁合成,控制炎症反应,促进患者病情恢复。胫骨创伤性骨髓炎属创伤科较严重疾病,主要因软组织覆盖较差,受伤后易发生感染。有研究发现,TLR4 参与机体的先天免疫系统,机体被细菌感染后,病原菌与靶细胞膜上 TLR4 结合后激活转录因子,引发感染,导致伤口脓肿、愈合缓慢等;TNF-α 作为严重内源性致热源,可使机体出现高热现象,TNF-α 水平升高可致骨组织破坏;PCT 可用于评估患者病情进展情况,其水平越高表明病情越严重^[13-16]。研究结果显示,在进行骨搬运术治疗的同时给予万古霉素控制感染,能更好地抑制 TLR4 和 TNF-α 水平升高所致骨组织破坏,较好地控制因 PCT 水平升高带来的感染性炎症^[17]。

本研究中,治疗 2 周后,观察二组患者的 WBC、CRP 和 IL-6 水平均低于对照组和观察一组。观察二组在对照组基础上给予万古霉素联合骨搬运术治疗,万古霉素通过作用于 MRSA 细胞壁,抑制其细胞壁的合成而发挥抗 MRSA 感染作用,有利于局部血液循环的加快,促进骨愈合,相对于未给予万古霉素的对照组和观察一组来说,观察二组的治疗方案能更好地杀灭 MRSA,有利于病情恢复。治疗 2 周后,观察二组患者的血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、红细胞压积和红细胞沉降率均低于对照组和观察一组,红细胞聚集指数高于对照组和观察一组,原因可能是万古霉素联合骨搬运术能较好地改善局部血流量。在进行骨搬运术时,若手术操作不当可能会引起感染,进而导致胫骨骨髓炎。血液流变学指标反映了血液的流动性、黏滞性,以及血液中红细胞、血小板的聚集性和变形性等,血液黏稠度高可致局部血液循环障碍,影响患者体内钙的吸收,不利于病情恢复。万古霉素联合骨搬运术治疗,可使血液黏稠度下降,局部血液循环加快,促进体内钙吸收及骨愈合,有利于病情恢复^[18]。

综上所述,万古霉素联合骨搬运术治疗 MRSA 感染胫骨创伤性骨髓炎的疗效较好,能有效抑制患者血清 TLR4、TNF-α 和 PCT 水平升高。

参考文献

[1] RODHAM P, PANTELI M, VUN J S H, et al. Lower limb post-traumatic osteomyelitis: a systematic review of clinical outcomes [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2023, 33(5): 1863-1873.

[2] RODHAM P, PANTELI M, QIN C, et al. Long-term outcomes of lower limb post-traumatic osteomyelitis [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2023, 49(1): 539-549.

[3] 史晓丽,赵卫东,张永红,等. Ilizarov 技术骨搬运术后骨愈合的影响因素研究进展 [J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(3): 239-242.

[4] 张一帆,胡明玮,郭瑾瑾,等. 万古霉素预防假体周围感染的研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(7): 630-634.

[5] 黄凯,林炳远,任海勇,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的四肢创伤性骨髓炎的手术治疗 [J]. 中国骨伤, 2021, 34(6): 550-553.

[6] 李玉国,陈宇飞,王燕燕. 负压封闭引流联合万古霉素珠链植入治疗慢性骨髓炎疗效及对相关血清指标的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(2): 11-14.

[7] PALEY D, CATAGNI M A, ARGNANI F, et al. Ilizarov treatment of tibia nonunions with bone loss [J]. Clin Orthop Relat Res, 1989 (241): 146-165.

[8] BOLLAM R, YASSIN M, PHAN T. Detection of *Enterococcus hirae* in a case of acute osteomyelitis [J]. Radiol Case Rep, 2021, 16(9): 2366-2369.

[9] 范金柱,从飞,任小宇,等. 皮瓣联合膜诱导技术治疗创伤后胫骨骨髓炎伴软组织缺损 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36(5): 614-618.

[10] 李哲,王春雷,姜新. 老年慢性阻塞性肺疾病继发 MRSA 感染耐药性、分子流行病学及危险因素 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(13): 1949-1953.

[11] 郑旭婷,陈佰义. 万古霉素敏感性下降的金黄色葡萄球菌的临床意义及对策 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(9): 119-123.

[12] 李庆岗,程岗,张剑宁. 血药浓度监测在万古霉素治疗 MRSA 颅内感染中的价值 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(4): 243-245, 249.

[13] 陆燕夏,王月琴,陈海,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染重症肺炎患者外周血单核细胞 TLR2 及 TLR4 表达水平及意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(23): 3532-3536.

[14] 姜楠,胡岩君,豆勇刚,等. 肿瘤坏死因子-α、淋巴毒素 α 基因多态性与国人四肢创伤性骨髓炎发病风险相关性研究 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(10): 837-842.

[15] 秦亚飞,霍星光,李秋霞,等. 骨髓间充质干细胞对急性重症胰腺炎大鼠的炎症抑制作用及对 TLR4/NF-κBp65 通路的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3): 294-304.

[16] 梁玉祥,袁峰,喻杉,等. 慢性骨髓炎患者血清 TNF-α、IL-1、BMP-2 动态水平变化及临床意义 [J]. 西部医学, 2020, 32(8): 1142-1145.

[17] 刘学光,孙振中,宋升,等. 创伤性骨髓炎感染控制的临床研究 [J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(6): 461-463.

[18] 詹和道,姚江凌,崔红旺. 万古霉素氢氧化钙骨水泥治疗下肢长骨慢性骨髓炎的临床疗效 [J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(4): 516-519, 567.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-12-04)