

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.018

足踝部慢性骨髓炎的手术治疗策略*

李 军 薛宝宝 徐 超 陆奕兆 毕 龙 赵广跃[△]

(空军军医大学附属西京医院骨科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:足踝部特殊的解剖结构使其在手术或创伤打击之后易发骨髓炎,本文介绍了足踝部慢性骨髓炎的治疗策略及治疗结果。**方法:**回顾性分析 2010 年 1 月到 2015 年 12 月于我科治疗的足踝部慢性骨髓炎患者的临床特点及治疗结果,纳入患者术后随访至少 2 年,有糖尿病或免疫缺陷者被排除在研究之外。骨髓炎的病因,原发部位,致病菌,是否累及临近关节及骨髓炎复发情况被纳入评估,所有患者术前均进行 SPECT/CT 检查,用以评估骨髓炎感染的范围以及是否累及临近关节。手术治疗策略包括彻底的病灶清除,去除死腔以及累及关节时进行关节融合等。**结果:**足踝部慢性骨髓炎最常见的病因是创伤后的开放骨折或脱位,占有所有患者的 70%。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌是最常见的致病病原体。在 45% 的患者中,骨髓炎侵犯邻近关节,所有累及关节患者均进行了关节融合术。平均住院天数为 16.5 天。20 例患者中 18 例无复发。**结论:**足踝部慢性骨髓炎发生邻近关节侵犯时,在进行彻底的病灶清除和去除死腔后,进行关节融合可获得良好疗效。

关键词:足踝;慢性骨髓炎;手术治疗

中图分类号:R681.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)10-1894-04

Surgical Treatment Strategy for Chronic Osteomyelitis Involving Foot and Ankle*

LI Jun, XUE Bao-bao, XU Chao, LU Yi-zhao, BI Long, ZHAO Guang-yue[△]

(Department of Orthopedics, Xijing Hospital, the Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: The unique anatomical structure of the foot and ankle makes it easy to develop osteomyelitis after surgery or trauma. This paper introduced the treatment strategy and outcomes of chronic osteomyelitis involving the foot and ankle. **Methods:** The clinical characteristics and treatment outcomes of patients with chronic osteomyelitis involving foot and ankle were retrospectively analyzed. All the patients were treated in our department from January 2010 to December 2015. The patients were followed up for at least 2 years, and those with diabetes or immunodeficiency were excluded from the study. The etiology, primary site, pathogenic bacteria, involvement of adjacent joints and site of recurrence were evaluated. All patients underwent SPECT/CT before surgery to assess the extent of osteomyelitis infection and whether adjacent joints were involved. Surgical treatment strategies included radical debridement, control of the dead space, and arthrodesis when the joint was involved. **Results:** The most common cause of chronic osteomyelitis in the foot and ankle was open fracture or dislocation after trauma, accounting for 70% of all patients. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were the most common pathogenic pathogens. In 45% of patients, osteomyelitis invaded adjacent joints, and arthrodesis was performed in all these patients. The average length of hospital stay was 16.5 days. Of the 20 patients, 18 had no recurrence. **Conclusions:** When the chronic osteomyelitis involving the foot and ankle occurred adjacent to the joint, the arthrodesis can be performed after radical debridement and control of the dead space.

Key words: Foot and ankle; Chronic osteomyelitis; Surgical treatment

Chinese Library Classification(CLC): R681.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1894-04

前言

随着医药科技的进步,越来越多的新型抗生素被用于治疗慢性骨髓炎,但是,慢性骨髓炎病灶局部是一种酸性、低氧、高碳酸并灌注不佳的环境,抗生素不能有效的发挥作用,因而单纯使用抗生素对治疗慢性骨髓炎无效^[1]。手术治疗是慢性骨髓炎最有效,最直接的干预手段^[2]。

之前有学者报道了治疗长骨干慢性骨髓炎的策略^[3-5]。其治疗原则包括彻底的病灶清除,稳定骨折端,经验性使用抗生素,进行细菌培养并依据药敏结果有针对性的使用抗生素,去除死腔及局部大剂量使用抗生素。然而,截至目前国内尚无研究报道过足踝部慢性骨髓炎的系统手术治疗策略。

足踝部的解剖及生理特点使得该部位的骨髓炎难于根治。首先,足踝部软组织覆盖菲薄,肌肉附着有限,高能量创伤后易

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81672189)

作者简介:李军(1974-),主治医师,研究方向:慢性骨髓炎的诊断及治疗, E-mail: 693503308@qq.com

[△] 通讯作者:赵广跃,副教授,研究方向:复合组织移植术在严重创伤后保肢治疗中的应用, E-mail: zhaogyue@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2018-11-18 接受日期:2018-12-13)

出现皮肤软组织缺失及血管伤。其次,足踝部作为身体的最外围区域,与躯体近端组织相比,血液供应及携氧量较少,局部组织中抗生素水平不足。第三,足踝部存在大量松质骨,病灶清除时难以区分正常组织与感染组织。最后,足踝部骨髓炎易侵犯临近小关节,病灶清除难度大。这些不利因素都会导致足踝部在开放创伤或闭合创伤手术治疗后,易发骨髓炎且治疗困难^[6,7]。据报道有 10-15%的足部碰撞伤会导致软组织感染,蜂窝织炎或脓肿形成,2%会造成骨髓炎,足部手术术后的感染并发症发生率在 1-5%^[8,9]。

在本研究中,我们回顾性分析了足踝部慢性骨髓炎患者的临床特点,同时报道了我科治疗该类疾病时所采用的治疗策略及治疗结果。

1 对象与方法

使用西京医院电子病历系统及随访系统,我们回顾性分析了 2010 年 1 月至 2015 年 12 月我科收治的足踝部慢性骨髓炎患者。本研究的纳入标准为:骨感染持续时间超过 6 周;病理结果确认“慢性骨髓炎”诊断;随访时间超过 2 年。排除标准为:患有糖尿病以及其他全身免疫受损疾病。所有患者由同一团队的骨科医生按照相同的治疗策略进行治疗。本研究已通过西京医院医学伦理委员会审批。最终,共有 20 例患者纳入本研究,其中男性患者 14 例,女性患者 6 例。平均年龄 48.2 ± 13.7 岁,平均随访时间 33.1 ± 10.7 月。

在查阅患者病历和影像学资料的基础上,我们回顾性分析了患者骨髓炎的发病原因、发生部位、接受外科治疗的数量、住院时间、初诊时及最后一次复查时红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、复发情况、致病菌和侵犯邻近关节的情况。

在我科的治疗策略中,所有患者术前均进行 X 线(图 1)及 SPECT/CT (图 2) 检查。X 线片包括足踝部的正侧位片,

SPECT/CT 可评估骨感染范围及临近关节的受累情况。如有必要,对患者足踝部进行三维 CT 重建,以便了解关节结构变化情况,更好的进行术前规划。

在进行手术治疗之前,我们采取了旨在改善患者一般健康状况的措施,如监督患者戒烟,提高患者饮食中蛋白质的摄入,积极控制患者存在的其他慢性疾病^[10]。

患者入院后,予以经验性的静脉抗生素治疗(第三代头孢菌素),并根据细菌培养结果和药敏结果调整抗生素种类,静脉持续给药 5 至 7 天。如存在持续感染的证据,则延长静脉抗生素的使用时间。

手术分两期进行。一期手术时,进行彻底的病灶清除并移除感染区内所有的植入物。在此阶段,采集骨感染区至少 6 个



图 1 左胫骨远端骨髓炎术前 X 线检查 (A) 术前正位片, (B) 术前侧位片
Fig.1 X-ray examination of left distal tibial osteomyelitis (A) Preoperative anteroposterior radiography, (B) Preoperative lateral radiography

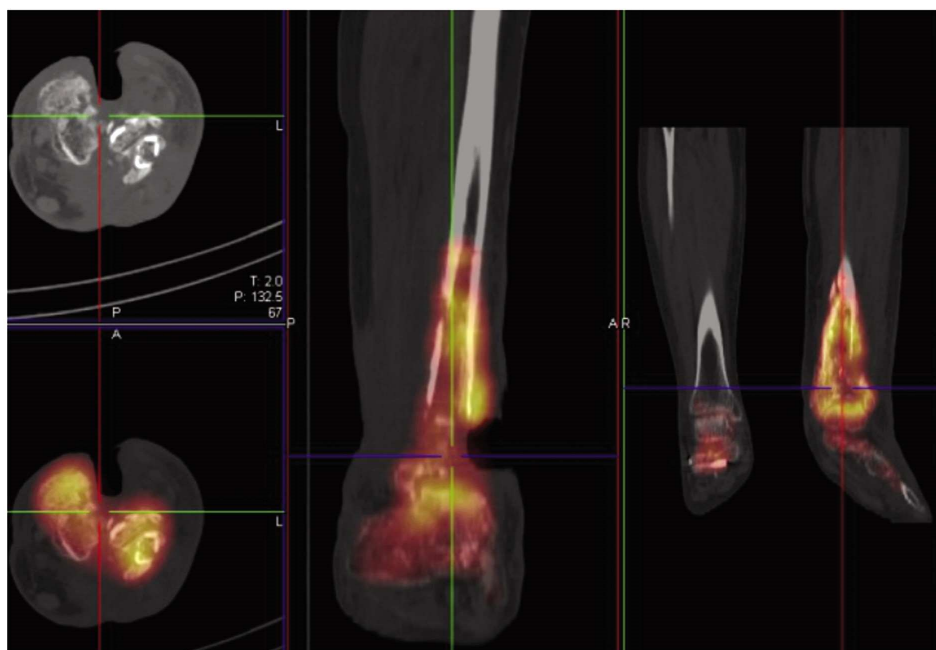


图 2 左胫骨远端骨髓炎术前 SPECT/CT 检查

Fig.2 Preoperative SPECT/CT examination of left distal tibial osteomyelitis

组织样本用于细菌培养和组织学病理检查。彻底病灶清除后如存在骨缺损,则使用负载抗生素的骨水泥进行填充(每 40 克骨水泥粉加万古霉素 2 克^[11])(图 3),之后使用外固定架跨踝关节固定。若患者存在软组织缺损,则依据“重建阶梯”原则进行软组织覆盖^[12]。组织覆盖方法的选择取决于缺损的面积、深度、类型(皮肤、皮下或 / 和骨缺损)、伤口的状态、吻合血管的可用性 & 供区的情况。如条件允许,应进行一期闭合覆盖^[13],之后进行外架固定(图 4)。重建阶梯第一级使用皮肤移植物,需要一层对深部组织覆盖完好的软组织存在。当出现深部组织缺损(骨、肌腱、血管、神经外露)时需要皮瓣覆盖。小面积缺损可由局部筋膜皮瓣覆盖,而大的缺损可使用血管化的肌皮瓣或游离皮瓣进行覆盖。一期术后对患者 ESR 和 CRP 进行监测,评估感染活动情况。常规在一期术后 4 周进行二期手术^[14]。如果 ESR 和 CRP 4 周后无法恢复正常水平,手术更换抗生素负载的骨水泥。

二期手术中,移除抗生素骨水泥,进行自体骨移植,必要时进行内外固定(图 5)。关节受累患者二期行关节植骨融合术。

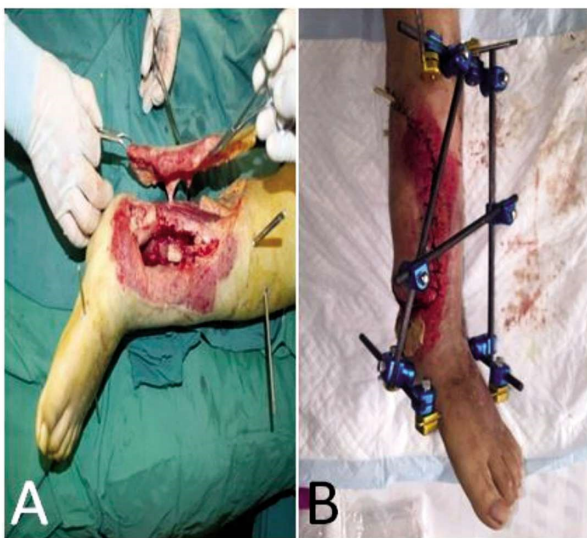


图 4 (A)局部转移皮瓣覆盖软组织缺损,(B)跨踝外架固定术后

Fig.4 (A) Local transfer flap covering soft tissue defect, (B) Trans-ankle external fixation

2 结果

纳入患者发病原因包括开放性骨折 12 例, 闭合性骨折切开复位内固定术后 2 例, 胫距骨开放性脱位 2 例, 高处坠落穿刺伤 1 例, 软组织脱套伤 1 例, 踝关节镜术后 2 例。所有入组患者均为单侧受累。

入组患者的原发部位包括胫骨远端 10 例, 跟骨 4 例, 距骨 4 例, 跖骨 1 例, 骰骨 1 例。在术前 SPECT/CT 扫描中, 20 例患者中有 9 例侵犯邻近关节。其中胫骨远端骨髓炎累及踝关节 4 例, 距骨累及踝关节 2 例, 跟骨累及距下关节 2 例, 跖骨累及跖跗关节 1 例。

在我院治疗之前, 患者平均接受 3.8 ± 1.8 次手术。患者在我院平均接受 2.2 ± 0.5 次手术, 平均住院 16.5 ± 3.8 天。在第一次手术后平均 32.9 ± 6.7 天后取出负载抗生素的骨水泥。初诊时, ESR 和 CRP 分别为 40.2 ± 21.2 mm/hr 和 26.5 ± 11.1 mg/L。



图 3 彻底病灶清除后使用负载抗生素的骨水泥填充骨缺损处 (A) 术后正位片, (B) 术后侧位片

Fig.3 Bone defect filled with antibiotic-loaded cement spacer after radical debridement (A) Postoperative anteroposterior radiography, (B) Postoperative lateral radiography



图 5 二期手术去除骨水泥, 自体骨移植加关节融合 (A) 术后正位片, (B) 术后侧位片

Fig.5 Secondary surgery to remove bone cement, autologous bone graft and ankle arthrodesis (A) Postoperative anteroposterior radiography, (B) Postoperative lateral radiography

末次随访时, 平均 ESR 和 CRP 水平分别为 6.6 ± 4.1 mm / h 和 1.9 ± 1.0 mg/L。

20 例患者中治愈 18 例, 有 2 例复发。两名患者均为开放性骨折术后出现反复感染, 按照本方案治疗后, 分别于术后 10 个月和 12 个月出现骨髓炎复发, 重复原方案后, 患者治愈。

病原菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 11 例和铜绿假单胞菌 5 例, 有 2 例患者同时发现上述两种细菌。此外还发现肺炎克雷伯杆菌 2 例, 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌和肠杆菌也分别在一个病人身上发现。还有 2 例患者, 活检证实是骨髓炎但是细菌培养结果为阴性。

共有 17 名患者在二期进行了自体骨移植, 其中 12 例患者

单独应用自体骨移植,5例患者使用自体骨加同种异体骨移植。所有累及相邻关节的患者(9例)均进行了关节融合术。其中踝关节融合术6例,距下关节融合术2例,跗跖关节融合术1例。

3 讨论

慢性骨髓炎是极具挑战性的骨科难题,与长骨相比,足踝部的解剖及生理特点造成足踝部骨髓炎治疗困难。多种针对慢性骨髓炎的治疗方案已经被提出^[3-5]。然而,目前还缺乏公认的标准策略。足踝部慢性骨髓炎更是如此,还没有统一的方案来指导临床治疗。但应当明确的是,手术治疗在慢性骨髓炎的治疗中居于核心地位,其中最重要的治疗原则就是完全切除感染的组织及死骨^[15,16]。彻底的病灶清除在大量文献中被强调,但其仍然高度依赖外科医生的手术技能和经验。在进行病灶清除时,清除的边界存在争议。有学者认为“辣椒征”即病灶边缘出现点状出血可作为清创到达感染性骨边缘的指征^[17]。然而,Simpson等人发现清创到达感染性骨边缘的患者其复发率明显高于清创至感染性骨边缘后再切除5毫米,这种保有余量的病灶清除可明显降低感染的复发率^[18]。本研究中所有患者清创至感染骨边缘外加5毫米,同样获得了较低的复发率(10%)。

由于足踝部存在大量的松质骨,病灶清除时很难区分正常组织与感染组织。同时,足踝部存在多个小关节,局部炎症容易侵袭邻近的关节,增加了病灶清除的难度^[19]。本研究中,20例患者中有9例在术前SPECT/CT检查中发现有邻近关节的侵犯,这可能与之前的手术清创不彻底有关。在有邻近关节侵犯感染的情况下,抗生素治疗和病灶清除的疗效有限^[20]。感染的滑膜和关节液均可造成感染的扩散。最终,在准确的术前定位下,上述患者在对相邻关节进行彻底的病灶清除(包括感染的滑膜)后通过关节融合术得到治愈。考虑到关节受累的严重后果,对足踝部慢性骨髓炎患者进行术前SPECT/CT定位是十分必要的。

虽然关节融合术会造成足踝关节活动度的部分减低,但此举可根除感染源,防止复发。同时,足踝部存在许多小关节,即使进行了某一关节的融合,也可能在相邻关节得到一定程度的代偿。有研究报道接受踝关节融合术的患者平均后足矢状面运动可达到22.6度,可以实现功能性的步态^[21]。还有学者报道,对于不可挽回的感染关节,在关节融合术后可获得稳定和无痛的足,同时可显著降低截肢率^[19]。权衡利弊,我们认为在累及足踝部关节的慢性骨髓炎患者中,应积极进行关节融合术。

术中取多个(至少6个)感染区的组织样本进行细菌培养是本治疗策略的重要组成部分。样品进行需氧、厌氧和真菌培养。依据培养结果及药敏结果使用敏感抗生素可提高慢性骨髓炎的治愈率^[1]。必须强调的是,从开放窦道处获得的样本可能会产生误导性的结果,因为它们通常包括感染区的非致病性微生物^[22]。我们推荐使用骨感染区的深部组织进行细菌培养。

本研究排除了糖尿病或免疫受损的慢性骨髓炎患者。但是,鉴于其原发病的特点,此类患者如果发生足踝部慢性骨髓炎,我们推荐更早的截肢。足踝部位于身体外周区域,与其他身体区域相比,外周区域可进行多次截肢术。对于身体基础条件较差的患者,为达到保肢或者保命的目的,足趾或更广泛的截

肢手术是可行的^[23]。

本研究中,金黄色葡萄球菌在60%的感染足中被发现,这之前报道结果相似^[22,24,25]。这种优势是由于该类细菌在活体组织中的定植能力较强,拥有更高的宿主细胞侵袭率。该菌细胞毒性低,在成骨细胞中可持续存在^[25],可以解释慢性骨髓炎骨感染的持续性。早期金黄色葡萄球菌生物膜的形成使抗生素无法有效发挥作用,同时该菌通过形成动态小菌落变异增加了其对抗生素的耐药性^[24],上述因素使得慢性骨髓炎的抗菌治疗效果不甚理想。此外,铜绿假单胞菌在25%的患者中被发现,上述结果对于新入院病人的经验性抗生素使用有一定的指导意义。

综上所述,我们认为,细致的术前评估(评估是否侵犯临近关节)、彻底广泛的病灶清除(辣椒征出现后再加5毫米)、死腔的控制和关节融合术(针对侵犯临近关节的患者)可以在足踝部慢性骨髓炎患者中产生优异的治疗效果。我们的外科治疗策略在足踝部慢性骨髓炎患者中可获得良好疗效。

参考文献(References)

- [1] Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (9): D4439
- [2] Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127(Suppl 1): 177S-187S
- [3] Chou PH, Lin HH, Su YP, et al. Staged protocol for the treatment of chronic femoral shaft osteomyelitis with Ilizarov's technique followed by the use of intramedullary locked nail [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6): 376-382
- [4] Jiang N, Ma YF, Jiang Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1874
- [5] Gulabi D, Erdem M, Cecen GS. Treatment of chronic osteomyelitis of the femur with combined technique [J]. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2014, 25(3): 173-178
- [6] Wiewiorski M, Barg A, Hoerterer H, et al. Risk factors for wound complications in patients after elective orthopedic foot and ankle surgery[J]. *Foot Ankle Int*, 2015, 36(5): 479-487
- [7] Wukich DK, McMillen RL, Lowery NJ, et al. Surgical site infections after foot and ankle surgery: a comparison of patients with and without diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2211-2213
- [8] Tantigate D, Jang E, Seetharaman M, et al. Timing of Antibiotic Prophylaxis for Preventing Surgical Site Infections in Foot and Ankle Surgery[J]. *Foot Ankle Int*, 2017, 38(3): 283-288
- [9] Donley BG, Philbin T, Tomford JW, et al. Foot and ankle infections after surgery[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, (391): 162-170
- [10] Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(5): 526-534
- [11] 喻胜鹏, 傅景曙, 李伟, 等. Masquelet 技术治疗长骨骨髓炎骨缺损的临床分析[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(15): 1630-1634
- [12] Miller EA, Friedrich J. Soft Tissue Coverage of the Hand and Upper Extremity: The Reconstructive Elevator [J]. *J Hand Surg Am*, 2016, 41(7): 782-792

(下转第 1928 页)

- [20] Tofte N, Nielsen AC, Trøstrup H, et al. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions - biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment [J]. APMIS, 2017, 125(4): 385-391
- [21] Bebell LM, Ngonzi J, Bazira J, et al. Antimicrobial-resistant infections among postpartum women at a Ugandan referral hospital [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175456
- [22] Moghadampour M, Salari-Jazi A, Faghri J. High rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* detected from hospital equipments in Iran [J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2018, 8(16): 1-10
- [23] Korth J, Kukalla J, Rath PM, et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 164-172
- [24] Liu C, Shi J, Guo J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic background of elderly patients in two teaching hospitals in China [J]. Infect Drug Resist, 2018, 31(11): 1031-1041
- [25] Kabuyaya M, Chimbari MJ, Manyangadze T, et al. Efficacy of praziquantel on *Schistosoma haematobium* and re-infection rates among school-going children in the Ndumo area of uMkhanyakude district, KwaZulu-Natal, South Africa [J]. Infect Dis Poverty, 2017, 6(1): 83-92
- [26] Alfaresi M. Whole Genome Sequencing of *Klebsiella pneumoniae* Strain Unravels a New Model for the Development of Extensive Drug Resistance in Enterobacteriaceae[J]. Open Microbiol J, 2018, 29(12): 195-199
- [27] Zhou Y, Wang T, Guo Y, et al. In Vitro/Vivo Activity of Potential MCR-1 Inhibitor in Combination With Colistin Againsts mcr-1-Positive *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2018, 17(9): 1615-1625
- [28] Derby A, Hailu D, Mekonnen D, et al. Antibigram profile of uropathogens isolated at Bahir Dar Regional Health Research Laboratory Centre, Northwest Ethiopia [J]. Pan Afr Med J, 2017, 10(26): 134-140
- [29] Castaldo N, Givone F, Peghin M, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* skin and soft-tissue infection successfully treated with ceftolozane/tazobactam [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2017, 8(9): 100-102
- [30] Sardar A, Basireddy SR, Navaz A, et al. Comparative Evaluation of Fosfomycin Activity with other Antimicrobial Agents against *E.coli* Isolates from Urinary Tract Infections [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(2): 26-29
- [31] Bir R, Mohapatra S, Kumar A, et al. Comparative evaluation of in-house Carba NP test with other phenotypic tests for rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 8(20): e22652

(上接第 1897 页)

- [13] Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities[J]. Plast Reconstr Surg, 1986, 78(3): 285-292
- [14] 马云飞, 姜楠, 王磊, 等. Masquelet 技术基础及临床应用研究进展 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(10): 879-883
- [15] Wang X, Wang Z, Fu J, et al. Induced membrane technique for the treatment of chronic hematogenous tibia osteomyelitis [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 33
- [16] Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2013, 133(9): 1183-1196
- [17] Fodor L, Ullmann Y, Soudry M, et al. Prophylactic external fixation and extensive bone debridement for chronic osteomyelitis [J]. Acta Orthop Belg, 2006, 72(4): 448-453
- [18] Simpson AH, Deakin M, Latham JM. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival[J]. J Bone Joint Surg Br, 2001, 83(3): 403-407
- [19] Malizos KN, Gougoulas NE, Dailiana ZH, et al. Ankle and foot osteomyelitis: treatment protocol and clinical results[J]. Injury, 2010, 41(3): 285-293
- [20] Jeong JJ, Lee HS, Choi YR, et al. Surgical treatment of non-diabetic chronic osteomyelitis involving the foot and ankle[J]. Foot Ankle Int, 2012, 33(2): 128-132
- [21] Sealey RJ, Myerson MS, Molloy A, et al. Sagittal plane motion of the hindfoot following ankle arthrodesis: a prospective analysis [J]. Foot Ankle Int, 2009, 30(3): 187-196
- [22] Dym H, Zeidan J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment[J]. Dent Clin North Am, 2017, 61(2): 271-282
- [23] Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, et al. Diabetic Foot Infections: an Update in Diagnosis and Management [J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(1): 3
- [24] Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V, et al. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 438-448
- [25] Kalinka J, Hachmeister M, Geraci J, et al. *Staphylococcus aureus* isolates from chronic osteomyelitis are characterized by high host cell invasion and intracellular adaptation, but still induce inflammation[J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304(8): 1038-1049