

## 抗骨髓炎片对家兔骨髓炎的改善作用研究

张红果<sup>1</sup>, 吴芳<sup>1</sup>, 刘春梅<sup>1</sup>, 曹军平<sup>2</sup>

1. 武警总医院 中心药房, 北京 100039

2. 武警总医院 消毒供应科, 北京 100039

**摘要:** **目的** 探讨抗骨髓炎片对家兔慢性骨髓炎的作用。**方法** 采用右胫骨骨髓腔内注射金黄色葡萄球菌的方法建立家兔慢性骨髓炎模型, 随机分为4组: 抗骨髓炎片高、低剂量(480、240 mg/kg)组, 庆大霉素(60 mg/kg)组, 模型组(等体积0.5% CMC-Na); 另取家兔向骨髓腔内注入生理盐水, 作为假手术组(等体积0.5% CMC-Na), 术后当天开始ig给药, 每天1次, 连续6周。术后第6周对右胫骨行X-线检查并做Laurence评分; 术后第2、4、6周采血, 血细胞分析仪进行白细胞计数, ELISA法测定血清溶菌酶、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6 (IL-6)含量。**结果** 模型组家兔均有典型骨髓炎表现, 抗骨髓炎片高、低剂量对骨髓炎症状有显著缓解, Laurence评分与模型组比较显著降低( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 抗骨髓炎片高、低剂量组的白细胞计数、血清TNF- $\alpha$ 和IL-6含量在术后2、4、6周均明显降低( $P < 0.01$ ), 高剂量组血清溶菌酶含量在术后2、4、6周均明显升高( $P < 0.01$ ), 低剂量组血清溶菌酶含量在第4、6周亦明显升高( $P < 0.05$ )。**结论** 抗骨髓炎片对家兔慢性骨髓炎发挥显著改善作用, 可能与抑制致病细菌、提高机体免疫力、下调炎症因子等途径有关。

**关键词:** 抗骨髓炎片; 家兔; 骨髓炎; 溶菌酶; 炎症细胞因子; 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); 白细胞介素-6 (IL-6)

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)08-1441-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.014

## Protective effect of Kanggu Suiyan Tablet on osteomyelitis in rabbits

ZHANG Hongguo<sup>1</sup>, WU Fang<sup>1</sup>, LIU Chunmei<sup>1</sup>, CAO Junping<sup>2</sup>

1. Center Pharmacy, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China

2. Department of Sterilization and Supply, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100039, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of Kanggu Suiyan Tablet (KST) against osteomyelitis in rabbits. **Methods** Osteomyelitis model of rabbits were prepared by intra-shinbone marrow injection of *Staphylococcus aureus*. Model rabbits were divided at random into four groups, i.e., model (equal volume 0.5% CMC-Na), gentamicin (60 mg/kg), KT high and low dose groups (480 and 240 mg/kg, respectively). The rabbits were injected with saline into the bone marrow cavity as sham group (equal volume 0.5% CMC-Na). Drugs were ig administrated after the operation once daily for six weeks. On the 6th week of operation, right shinbone X-ray in rabbits were examined and laurence scores were calculated. Leucocyte counts were determined by blood cell analyzer, lysozyme, TNF- $\alpha$ , and IL-6 levels in sera were determined by ELISA on the 2nd, 4<sup>th</sup>, and 6th weeks, respectively. **Results** Typical symptoms of osteomyelitis were identified in model group. Laurence scores in KT groups (480 and 240 mg/kg) were significantly reduced compared with that of model group ( $P < 0.01$ ). Comparing with model group, leucocyte count in KT groups were evidently increased on the 2nd, 4th, and 6th week, respectively ( $P < 0.01$ ). Lysozyme levels were evidently increased on the 2nd, 4th, and 6th week, respectively, in high dose group ( $P < 0.01$ ) and 4th and 6th week, respectively, in low dose group ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in sera of KT groups were evidently decreased on the 2nd, 4th, and 6th week, respectively ( $P < 0.05$  or 0.01). **Conclusion** The protective effect of KT on osteomyelitis seems to be associated with inhibition of pathogenic bacteria, improvement of immune function and downregulation of inflammatory cytokines, etc.

**Key words:** Kanggusuiyan Tablet; rabbit; osteomyelitis; lysozyme; inflammatory cytokines

慢性骨髓炎是医学界的顽疾之一, 其发病涉及多种复杂的免疫生化反应。抗菌药的应用常常贯穿

于骨髓炎治疗的全过程, 但近年来由于金黄色葡萄球菌中多重耐药菌的产生以及检出率的不断攀升,

收稿日期: 2018-02-08

第一作者: 张红果(1981-), 女, 本科, 研究方向为医院药学。Tel: (010)57976114 E-mail: zhanghongguoYi@foxmail.com

导致骨髓炎的感染控制更为困难<sup>[1]</sup>；因此，寻找新型高效抗菌剂和治疗途径是目前亟需解决的问题。

中医药疗法在骨科慢性病领域的应用越来越受到重视，部分中药在抑制耐药性金黄色葡萄球菌方面与抗菌药联合应用有协同或相加作用<sup>[2-3]</sup>。抗骨髓炎片是一种适用于骨科病包括急、慢性骨髓炎和骨膜炎等的中药新药，由金银花等6种中药成份组成，具有清热解毒、散瘀消肿、护阴扶正、排脓生肌等功效，经多年临床验证，安全有效<sup>[4]</sup>，然其作用机制尚未阐明。本研究通过建立家兔慢性骨髓炎模型，探讨了抗骨髓炎片的作用机制，旨在为临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

新西兰白兔，雄性，5~6月龄，体质量2~3 kg，由河北省实验动物中心提供，合格证号SCXK(冀)2013-1-003，单笼适应性饲养1周。

### 1.2 药品和主要试剂

抗骨髓炎片，批号060150410，每片0.4 g，莱阳市江波制药有限责任公司产品，配制时先去包衣，碾碎后置于0.5% CMC-Na配成所需浓度。硫酸庆大霉素片，批号150801，浙江万邦药业有限公司产品，配制时先去包衣，碾碎后置于0.5% CMC-Na配成所需浓度。

5%鱼肝油酸钠注射液，上海信谊金朱药业有限公司产品，批号1510601；医用骨蜡，上海三友医疗器械有限公司产品；溶菌酶（批号20150914）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ，批号20150830）和白细胞介素-6（IL-6，批号20150830）ELISA试剂盒，均为南京建成生物工程研究所产品。其他试剂均为化学纯。

### 1.3 细菌

金黄色葡萄球菌：ATCC6538P标准型，由武警总医院检验科提供。

### 1.4 主要仪器

高速离心机（型号LDA-ZA），北京医用离心机厂生产；血细胞分析仪（型号XE2100），日本希森美康株式会社生产；X线机（型号IME-100L），日本东芝公司生产；紫外/可见分光光度计（型号UV-2550），日本岛津公司生产；酶标仪（型号AC100-110），瑞士帝肯公司生产。

## 2 方法

### 2.1 兔胫骨慢性骨髓炎模型的建立

依文献方法<sup>[5]</sup>造模，取新西兰白兔，耳缘iv戊

巴比妥钠麻醉后，仰卧固定，右胫骨近端处常规备皮、消毒，取右胫骨近端外侧纵行切口，显露出胫骨平台（干骺端），用2.0 mm克氏针钻孔，打通骨髓腔，用穿刺针向骨髓腔内依次注入0.1 mL 5%鱼肝油酸钠和0.1 mL含菌 $1 \times 10^8$  CFU/mL的金黄色葡萄球菌液。另取10只兔向骨髓腔内依次注入0.1 mL 5%鱼肝油酸钠和0.1 mL生理盐水，其他操作同上，作为假手术组。各组均以骨蜡封闭穿刺孔，常规消毒、缝合。术后动物单笼饲养。

### 2.2 分组及用药

取骨髓炎模型家兔40只，随机分为4组，每组10只：抗骨髓炎片高、低剂量（480、240 mg/kg）组，庆大霉素（60 mg/kg）组，模型组（等体积0.5% CMC-Na）；另取10只假手术兔（等体积0.5% CMC-Na）。术后当天开始ig给药，每天1次，连续6周。

### 2.3 观察指标

**2.3.1 大体情况** 术后观察动物饮食、精神状态、活动、切口及其周围肿胀、各组存活等。

**2.3.2 X-线检查** 术后第6周各组动物麻醉后，对右胫骨进行拍片检查，曝光条件：45 kV、50 mA、0.08 s。各组X-片按改良的Laurence法进行分级评分<sup>[6]</sup>：即包含骨膜反应、骨破坏、病变范围3个标准，每个标准下按严重程度进行0~4的评分，3个标准评分相加为最后得分。

**2.3.3 白细胞计数** 各组动物均于术后第2、4、6周空腹12 h后自耳缘静脉采血，血细胞分析仪进行白细胞计数。

**2.3.4 血清溶菌酶的测定** 各组动物均于术后第2、4、6周空腹12 h后自心脏采血，离心取血清，采用双抗体夹心ELISA法上酶标仪测定溶菌酶含量，具体步骤按试剂盒说明书执行。

**2.3.5 血清TNF- $\alpha$ 和IL-6含量的测定** 各组动物均于术后第2、4、6周取血清，采用双抗体夹心ELISA法上酶标仪测定TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达水平，具体步骤按试剂盒说明书执行。

### 2.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计学软件处理数据，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 $q$ 检验。

## 3 结果

### 3.1 各组X-片评分情况

假手术组无骨髓炎表现，不参与统计分析；模

型组除 1 只感染严重的兔死亡外, 其余成活动物均有典型骨髓炎表现, 包括骨质增生、骨质破坏或死骨形成、出现软组织包块影等。庆大霉素组和抗骨髓炎片高、低剂量组对家兔骨髓炎症状发挥不同程度的缓解作用, 如表 1 所示, Laurence 评分与模型

组比较均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 各组 X-片评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of laurence scores among all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	n/只	Laurence 评分
模型	—	9	5.36±1.14
抗骨髓炎片	480	10	2.99±1.38 <sup>##</sup>
	240	10	3.63±1.21 <sup>##△</sup>
庆大霉素片	60	10	2.50±0.92 <sup>##</sup>

与模型组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与庆大霉素组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

<sup>##</sup> $P < 0.01$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs gentamicin group

表 2 各组不同时间点白细胞计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of leucocyte count among all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	n/只	白细胞计数/(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> )		
			术后 2 周	术后 4 周	术后 6 周
假手术	—	10	6.12±0.79	6.83±1.06	6.30±0.65
模型	—	9	18.53±4.71 <sup>**</sup>	13.94±2.45 <sup>**</sup>	12.52±2.88 <sup>**</sup>
抗骨髓炎片	480	10	11.15±2.06 <sup>##</sup>	9.87±2.12 <sup>##</sup>	9.05±1.96 <sup>##</sup>
	240	10	12.48±3.01 <sup>##</sup>	10.27±2.53 <sup>##△</sup>	9.66±1.10 <sup>##</sup>
庆大霉素片	60	10	12.74±1.65 <sup>##</sup>	8.19±1.78 <sup>##</sup>	9.24±1.31 <sup>##</sup>

与假手术组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与庆大霉素组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs sham group; <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs gentamicin group

表 3 各组不同时间点血清溶菌酶比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of sera lysozyme levels among all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	n/只	血清溶菌酶/(mg·L <sup>-1</sup> )		
			术后 2 周	术后 4 周	术后 6 周
假手术	—	10	392.74 ± 110.43	416.35 ± 96.21	387.44 ± 123.84
模型	—	9	262.10 ± 65.96 <sup>**</sup>	240.33 ± 59.52 <sup>**</sup>	203.79 ± 78.26 <sup>**</sup>
抗骨髓炎片	480	10	448.23 ± 166.95 <sup>##△</sup>	420.07 ± 171.42 <sup>##△</sup>	382.60 ± 91.53 <sup>##△</sup>
	240	10	316.25 ± 104.80	337.61 ± 113.29 <sup>#</sup>	302.29 ± 87.95 <sup>#</sup>
庆大霉素片	60	10	258.36 ± 40.55	281.99 ± 87.14	264.93 ± 75.05

与假手术组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与庆大霉素组比较: <sup>△</sup> $P < 0.05$

<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  vs sham group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs model group; <sup>△</sup> $P < 0.05$  vs gentamicin group

### 3.4 各组血清 TNF-α 和 IL-6 情况

与假手术组比较, 模型组兔的血清 TNF-α 和 IL-6 含量在各时间点均显著性升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 抗骨髓炎片高、低剂量组血清 TNF-α

### 3.2 各组白细胞计数情况

与假手术组比较, 模型组兔的白细胞计数在各时间点均有显著性升高 ( $P < 0.01$ ); 庆大霉素组和抗骨髓炎片高、低剂量组的白细胞计数在第 2、4、6 周均有明显降低, 与模型组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

### 3.3 各组血清溶菌酶情况

与假手术组比较, 模型组兔的血清溶菌酶含量在各时间点均显著性降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 抗骨髓炎片高剂量组的血清溶菌酶含量在第 2、4、6 周均有明显升高 ( $P < 0.01$ ), 低剂量组血清溶菌酶含量在第 4、6 周亦有明显升高 ( $P < 0.05$ ); 庆大霉素则对血清溶菌酶含量没有明显影响, 组间差异无统计学意义。见表 3。

和 IL-6 含量在术后 2、4、6 周均有明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 庆大霉素在各时间点均可明显降低血清 TNF-α 和 IL-6 含量, 与模型组比较组间差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 4、5。

表 4 各组不同时间点血清 TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of sera TNF- $\alpha$  levels among all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	n/只	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )		
			术后 2 周	术后 4 周	术后 6 周
假手术	—	10	57.23±9.16	51.40±11.77	50.29±8.65
模型	—	9	288.45±29.11**	293.76±24.30**	299.12±48.58**
抗骨髓炎片	480	10	236.59±52.43 <sup>#</sup>	186.22±39.75 <sup>##</sup>	143.94±26.87 <sup>###</sup>
	240	10	224.77±39.26 <sup>##</sup>	211.59±88.78 <sup>#</sup>	189.44±32.01 <sup>###</sup>
庆大霉素片	60	10	195.20±57.11 <sup>##</sup>	173.48±60.52 <sup>##</sup>	190.76±71.33 <sup>###</sup>

与假手术组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs sham group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs model group

表 5 各组不同时间点血清 IL-6 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of sera IL-6 levels among all groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	n/只	TNF- $\alpha$ /(mg·L <sup>-1</sup> )		
			术后 2 周	术后 4 周	术后 6 周
假手术	—	10	95.38±6.72	91.66±9.30	93.75±4.64
模型	—	9	371.25±56.10**	390.07±61.43**	372.64±40.59**
抗骨髓炎片	480	10	281.76±47.11 <sup>##<math>\Delta</math></sup>	242.39±50.62 <sup>##<math>\Delta</math></sup>	195.13±58.86 <sup>##</sup>
	240	10	308.44±60.23 <sup>##<math>\Delta</math></sup>	276.58±79.10 <sup>##<math>\Delta</math></sup>	250.19±70.45 <sup>##</sup>
庆大霉素片	60	10	201.55±46.30 <sup>##</sup>	184.72±45.61 <sup>##</sup>	239.14±68.18 <sup>##</sup>

与假手术组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$ ; 与庆大霉素组比较:  <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$   <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs sham group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs model group;  <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$   <sup>$\Delta\Delta$</sup>  $P < 0.01$  vs gentamicin group

#### 4 讨论

慢性骨髓炎具有发病率较高、反复发作等特点, 最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌<sup>[7]</sup>, 近年来由于抗菌药的广泛使用甚至滥用, 导致耐药菌株日益增多, 仅依靠抗菌药或手术治疗难以控制骨髓炎感染或复发<sup>[8]</sup>。如何更好的改善机体全身状况、控制感染、促进缺损修复, 已成为骨科慢性病领域的研究热点。

慢性骨髓炎属中医学“附骨疽”范畴, 中医认为该病的致病因素是热毒; 当素体虚弱, 热毒窜入, 凝滞筋骨, 蕴积成脓; 因此, 治法多采用清热解毒、散瘀消肿、排脓生肌<sup>[9]</sup>。抗骨髓炎片中药物成份(金银花、蒲公英、地丁、半枝莲、白头翁、白花蛇舌草)皆为苦寒之品, 可实现清热解毒, 散瘀消肿之功效; 现代药理研究表明, 抗骨髓炎片诸药物成分对各种细菌尤其是金黄色葡萄球菌具有显著的抑制或杀灭作用<sup>[10-14]</sup>; 此外, 抗骨髓炎片多数药物成分具有免疫增强作用, 或提高巨噬细胞吞噬率, 或增加淋巴细胞转化率, 进而显著增强机体的免疫功能<sup>[15-19]</sup>。

中医药治疗慢性骨髓炎的临床研究成果斐然, 但关于中药治疗该病的作用机制研究报道较少。本研究通过家兔胫骨注射金黄色葡萄球菌的方法建立慢性骨髓炎模型, 探讨抗骨髓炎片的作用机制。白细胞计数可反映机体的炎症状态, 本研究中模型组

白细胞计数一直维持在比较高的水平, 说明模型组动物的炎症反应较为严重; 与模型组比较, 抗骨髓炎片则可在用药后第 2、4、6 周显著减少白细胞计数, 同时可显著降低胫骨 X-片的 Laurence 评分, 说明抗骨髓炎片能够明显缓解骨髓炎动物的炎症反应。感染性疾病发生时, 溶菌酶由机体单核细胞分泌释放, 其水平高低是反映机体抗感染功能的重要指标<sup>[20]</sup>; 本研究中, 模型组家兔血清溶菌酶一直处于较低水平, 可能是局部骨感染病使机体防御功能下降以及大量溶菌酶消耗于局部病灶区所致; 与模型组比较, 抗骨髓炎片则可在用药后显著提高血清溶菌酶水平, 原因可能是该药能激活单核细胞的分泌功能, 促使溶菌酶大量释放, 进而增强巨噬细胞的吞噬功能。据报道, 巨噬细胞在完成吞噬、清除坏死组织后可转化为纤维母细胞, 形成纤维结缔组织, 有助于组织修复<sup>[21]</sup>。本研究结果提示, 抗骨髓炎片一方面抑制致病菌, 另一方面提高机体免疫力、改善内环境, 从而实现抗感染及修复病灶的效果; 此外, 庆大霉素对血清溶菌酶水平影响不显著, 提示庆大霉素难以影响单核细胞的溶菌酶分泌, 难以有效改善巨噬细胞的吞噬能力, 其作用机制与抗骨髓炎片有所不同。

骨髓炎是由病原菌诱发同时伴有机体免疫紊乱和炎症反应失控的生理病理过程。TNF- $\alpha$  与 IL-6 作

为机体主要的炎性因子,当机体遭病原菌侵袭时,二者的分泌和释放增多,局部暂时性的炎性因子对机体有利,但持续性过量的炎性因子则会加重炎症反应,抑制滑膜细胞凋亡及成纤维细胞增殖,浸润炎症组织,妨碍新生血管形成,导致软骨及骨的损伤加重<sup>[22]</sup>。据临床报道,骨髓炎患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量或阳性率显著高于正常健康人群,其病情的危重程度与二者的表达水平呈正相关<sup>[23]</sup>。本研究中,模型组家兔血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量持续性升高,这与文献报道的结论是一致的;抗骨髓炎片则可在用药后显著降低家兔血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量,提示抗骨髓炎片的作用机制之一可能是通过调节血清炎性因子的含量,以改善炎症机体的免疫功能,减轻由过度炎症反应导致的骨组织破坏,有助于骨组织的修复及骨髓炎的愈合。

抗骨髓炎片对家兔慢性骨髓炎具有防护作用,是通过抑制致病菌、提高机体免疫力、下调炎性因子等途径实现的,其具体作用环节以及与抗菌药的联合应用效果仍需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Haidar R, Der Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based? [J]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14(9): 752-758.
- [2] 韩宗其,左国营,郝小燕. 中药成分联合抗生素抗 MRSA 作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2012, 43(12): 187-195.
- [3] 顾卓珺,顾维凤,吴飞跃,等. 医院感染病原菌中药与抗菌药物联合治疗的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(10): 2236-2238.
- [4] 王洋,席珊珊. 抗骨髓炎片的质量标准研究 [J]. *黑龙江科技信息*, 2014, (14): 34.
- [5] Strelkov N S, Kiryanov N A, Shklyayev P O, et al. Pathologic morphology of acute experimental osteomyelitis [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2013, 13(3): 153-157.
- [6] Dahners L E, Funderburk C H. Gentamicin-loaded plaster of Paris as a treatment of experimental osteomyelitis in rabbits [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1987, 219(3): 278-282.
- [7] 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.
- [8] Uluğ M, Ayaz C, Celen M K. A case report and literature review: osteomyelitis caused by community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2011, 5(12): 896-900.
- [9] 刘振云. 中医三联疗法治疗慢性骨髓炎 200 例 [J]. *湖南中医杂志*, 2014, 30(8): 95-96.
- [10] 崔玉莹,王宪贝,李玉坤,等. 金银花、连翘水煎液对金黄色葡萄球菌的抑制作用研究 [J]. *光明中医*, 2017, 32(18): 2637-2638.
- [11] 霍佳楠,姜晓文,许晶,等. 蒲公英水提物对体外金黄色葡萄球菌生物膜形成的影响 [J]. *中兽医医药杂志*, 2015, (1): 12-15.
- [12] 杨明炜,陆付耳,徐丽君,等. 紫花地丁对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药质粒的消除作用 [J]. *中西医结合研究*, 2009, 1(1): 27-28.
- [13] 陈柳萌,曹树稳,余燕影. 白花蛇舌草-半枝莲药对提取物抑菌活性部位研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(1): 93-95.
- [14] 郑险峰;张金艳;邵淑娟,等. 白头翁对金黄色葡萄球菌和产气肠杆菌抑菌作用的研究 [J]. *牡丹江师范学院学报: 自然科学版*, 2011, (2): 29-30.
- [15] 周秀萍,李争鸣,刘志杰,等. 金银花对大鼠免疫功能影响的研究 [J]. *实用预防医学*, 2011, 18(2): 214-216.
- [16] 高慧婕,李 晓,李春霞,等. 蒲公英多糖对免疫抑制小鼠的免疫增强作用及对 TNF- $\alpha$  的调节 [J]. *济宁医学院学报*, 2016, 39(6): 391-394.
- [17] 宋高臣,于英君,王喜军. 半枝莲多糖的抗肿瘤作用及其调节免疫的实验研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2011, 13(4): 641-643.
- [18] 杨小龙,李世朋,王舳舳,等. 白头翁醇提取物对小鼠免疫功能的影响 [J]. *河南科技大学学报: 医学版*, 2011, 29(4): 249-250.
- [19] 孟 玮,刘志强,邱世翠,等. 中药白花蛇舌草对小鼠免疫功能影响的初步研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(2): 163-164.
- [20] 沈 芑. 溶菌酶抗菌作用及其在防控医院感染中的应用 [J]. *中国消毒学杂志*, 2014, 31(10): 1089-1091.
- [21] Novak M L, Koh T J. Macrophage phenotypes during tissue repair [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(6): 875-881.
- [22] Jiang N, Qin C H, Hou Y L, et al. Serum TNF- $\alpha$ , erythrocyte sedimentation rate and IL-6 are more valuable biomarkers for assisted diagnosis of extremity chronic osteomyelitis [J]. *Biomark Med*, 2017, doi: 10.2217/bmm-2017-0082.
- [23] Jiang N, Ma Y F, 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): 1874.