

主审

王坤正 王 岩

Proceedings of
the Second International
Consensus Meeting
on Musculoskeletal
Infection

骨骼肌肉系统感染 国际共识

2018

总论及髋、膝部分

主编

Javad Parvizi [美]

Thorsten Gehrke [德]

主译

张先龙 周一新 陈继营 翁习生 曹 力



上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

骨骼肌肉系统感染国际共识. 2018. 总论及髋、膝部分 / (美) 贾瓦德·帕维齐(Javad Parvizi), (德) 托尔斯敦·格尔克(Thorsten Gehrke)主编; 张先龙等主译. —上海: 上海科学技术出版社, 2019.8

ISBN 978-7-5478-4505-9

I. ①骨… II. ①贾… ②托… ③张… III. ①肌肉骨骼系统—感染—诊疗 IV. ①R68

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 132441 号

Original title: Proceedings of the Second International Consensus Meeting (ICM) on Musculoskeletal Infection

Chairmen: Javad Parvizi, Thorsten Gehrke

Copyright © 2018 by International Consensus Group LLC

All rights reserved

上海市版权局著作权合同登记号 图字: 09-2019-385 号

骨骼肌肉系统感染国际共识(2018): 总论及髋、膝部分

主编 Javad Parvizi [美] Thorsten Gehrke [德]

主译 张先龙 周一新 陈继营 翁习生 曹力

上海世纪出版(集团)有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235 www.sstp.cn)

浙江新华印刷技术有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张 34 插页 4

字数 1250 千字

2019 年 8 月第 1 版 2019 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-4505-9/R·1872

定价: 248.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

编写说明

这份关于骨科感染的预防、诊断和治疗的文件是由来自全球 800 多名专家学者的工作成果汇编而成的。值得注意的是,每个问题的建议和阐释都由该领域的专家提出并撰写,因而不可避免地,一些关键研究可能未被纳入,而有些观点可能被过分强调,同时相关阐释可能受到潜在个人观点和偏好的影响。尽管如此,对每个问题的回答都经过学术性研究,由大多数代表进行评议,并在美国费城举行的面对面会议上经过反复讨论和投票表决。

需要提醒的是,文本的具体内容不一定代表 Parvizi 医生和 Gehrke 医生,或任何共识参与者的个人观点。因此,该文件不能作为确定性的结论来进行解读,也不能代表某种“诊疗标准”。专家们投入巨大努力和工作编制了这份文件,目的是使该文件能为临床医生提高骨科感染诊疗效果提供参考。

对于骨科研究和教育基金会(OREF)以及
美国髋关节和膝关节外科医师协会(AAHKS)
提供的巨大支持并准许共识的发布
我们表示特别感谢



译者名单

主 审

王坤正 王 岩

主 译

张先龙 周一新 陈继营 翁习生 曹 力

编 委

(以姓氏笔画为序)

王俏杰 上海交通大学附属第六人民医院骨科
田少奇 青岛大学医学院附属医院骨科
吴立东 浙江大学医学院附属第二医院骨科
忻振凯 香港大学附属玛丽医院骨科
沈 彬 四川大学华西医院骨科
沈 灏 上海交通大学附属第六人民医院骨科
张文明 福建医科大学附属第一医院骨科
张先龙 上海交通大学附属第六人民医院骨科
陈继营 中国人民解放军总医院骨科
邵宏翊 北京积水潭医院骨科
林剑浩 北京大学人民医院骨关节科
周一新 北京积水潭医院骨科
周勇刚 中国人民解放军总医院骨科
胡如印 贵州省人民医院骨科
党晓谦 西安交通大学第二附属医院骨科
翁习生 北京协和医院骨科
郭盛杰 北京积水潭医院骨科
黄 伟 重庆医科大学附属第一医院骨科
曹 力 新疆医科大学第一附属医院骨科
曾意荣 广州中医药大学第一附属医院骨科

参译人员

(以姓氏笔画为序)

王俏杰 王 津 田少奇 付 君 冯文俊 朴 尚 齐新宇 孙菁阳
杜银桥 李 睿 肖 刻 吴立东 何人可 忻振凯 沈 彬 沈 灏
张飞洋 张文明 张先龙 陈继营 陈锦伦 邵宏翊 林剑浩 周一新
周勇刚 郝立波 胡如印 党晓谦 徐 驰 翁习生 郭盛杰 谈佳琪
黄子达 黄 伟 曹 力 曹厚然 彭慧明 曾意荣

编译秘书

王俏杰 徐 驰

参会代表

(按国家和地区字母顺序排序)

Afghanistan

Mohammadi, Faizullah

Algeria

Hamidani, Mourad

Angola

Joaquim, Guilhermino
Gonçalves, Bruno

Argentina

Autorino, Carlos M.
Burgo, Federico J.
Buttaro, Martin
Carbo, Lisandro
Del Sel, Hernan
Farfalli, Germán Luis
Flores, Henry
Ottolenghi, Juan
Piuze, Nicolas S.
Sanchez, Marisa
Sayago, Gustavo
Silberman, Andrés A.
Slullitel, Gaston

Australia

Aboltins, Craig A.
Choong, Peter
Clark, Ben
Coward, Jonathan
de Steiger, Richard
Graves, Stephen
Khan, Riaz
Manning, Laurens
Page, Richard
Peel, Trisha N.
Rapisarda, Antony
Solomon, Bogdan
Sorial, Rami
Tetsworth, Kevin
van der Rijt, Adrian
Yates, Piers

Austria

Coraçá-Huber, Débora
Winkler, Heinz

Azerbaijan

Alizadeh, Chingiz

Gahramanov, Aydin

Jalilov, Yashar

Bangladesh

Amjad Hossain, Mohammad

Belarus

Gerasimenko, Michael

Belgium

Cornu, Olivier
Metsemakers, Willem-Jan
Neyt, Jeroen
Thienpont, Emmanuel
Yombi, Jean

Bolivia

Fuentes, Christian

Bosnia and Herzegovina

Gavrancapetanović, Ismet

Brazil

Alencar, Paulo
Barretto, João Mauricio
Busato, Thiago
Costa Salles, Mauro Jose
Cury, Marco Bernardo
Gomes, Luiz S Marcelino
Hernandez, Arnaldo
Ivo Carvalh o, Pedro
Matos, Juliana
Munhoz Lima, Ana Lucia
Pécora, José Ricardo
Rudelli, Sergio
Teloken, Marco

Bulgaria

Kinov, Plamen
Mihov, Kalin

Canada

Abdelbary, Hesham
Backstein, David
Carli, Alberto
Embil, John M.
Ghert, Michelle
King, Graham
Malo, Michel

Matar, Wadih Y.

McKee, Michael

Powell, James

Safir, Oleg

Sukeik, Mohamed

Turgeon, Thomas

Vasarhelyi, Edward

Chile

Diaz, Claudio
Mella, Claudio
Parra Aguilera, Samuel
Schweitzer, Daniel

China

Cao, Li
Chen, Jiyang
Dang, Xiaoqian
Guo, Shengjie
Hu, Ruyin
Huang, Wei
Lin, Jianhao
Shao, Hongyi
Shen, Bin
Shen, Hao
Tang, Wai Man
Tian, Shaoqi
Wang, Qiaojie
Weng, Xisheng
Wu, Lidong
Xu, Chi
Yan, ChunHoi
Zeng, YiRong
Zhang, Wenming
Zhang, Xianlong
Zhou, Yixin
Zhou, Yong Gang

Colombia

Bautista, Maria Piedad
Bonilla León, Guillermo A.
Calixto, Luis F.
Cortes Jiménez, Luis E.
García Ricaurte, Julio César
García, Maria Fernanda
Lara Cotacio, Gilberto
Leal, Jaime A.
Llinás Volpe, Adolfo
Lopez, Juan Carlos

Manrique, Jorge
Martínez, Saül
Monsalvo, Daniel
Palacio Villegas, Julio César
Pesantez, Rodrigo
Pinzon, Andres
Ramirez, Isabel
Restrepo, Camilo
Reyes, Francisco
Rocha, Cesar H.
Sánchez Correa, Carlos A.
Stangl, Paul
Suarez, Cristina

Costa Rica

Villafuerte, Jorge

Croatia

Bičanić, Goran
Bohaček, Ivan
Ivković, Alan

Czech Republic

Gallo, Jiří
Jahoda, David

Denmark

Gromov, Kirill
Gundtoft, Per
Kjaersgaard-Andersen, Per
Lange, Jeppe
Moser, Claus
Overgaard, Soeren

Dominica

Leibnitz, Martinez

Ecuador

Alemán, Washington
Barredo, Ramón
Bracho, Carlos
Gomez, José
Naula, Victor

Egypt

Abdel Karim, Mahmoud
Ebied, Ayman
ElGanzoury, Ibrahim
Emara, Khaled J.
Osman, Wael Samir
Saleh, Usama H.

El Salvador

Orlando Villanueva, Andres

Estonia

Mätson, Aare
Mitt, Piret

Finland

Puhto, Ari-Pekka

Puhto, Teija
Virolainen, Petri

Former Yugoslav Republic of Macedonia

Cirivri, Jasmin
Talevski, Darko
Bozinovski, Zoran

France

Argenson, Jean Noël
Bauer, Thomas
Ferry, Tristan
Jacquot, Adrien
Jenny, Jean-Yves
Lustig, Sébastien
Mansat, Pierre
Senneville, Eric

Georgia

Loria, Giorgi
Zimlitski, Mikheil

Germany

Alt, Volker
Bonanzinga, Tommaso
Citak, Mustafa
Fayaz, Hangama
Frommelt, Lars
Gehrke, Thorsten
Grupp, Thomas
Haasper, Carl
Hube, Robert
Janz, Viktor
Kendoff, Daniel
Krenn, Veit
Lausmann, Christian
Lohmann, Christoph
Perka, Carsten
Plöger, Milena M.
Reisener, Marie-Jacque
Richter, Jens
Rohde, Holger
Stiehler, Maik
Suda, Arnold
Thomas, Peter
Tiemann, Andreas
Wagner, Christof
Wimmer, Matthias
Winkler, Tobias
Zahar, Akos

Greece

Babis, George
Karachalios, Theofilos
Komnos, Georgios
Malizos, Konstantinos (Kostas)
Mavrogenis, Andreas F.
Nikolaou, Vasileios
Papadopoulos, Antonios I.
Papagelopoulos, Panayiotis J.
Tsiridis, Eleftherios

Guatemala

Herrera, Donaldo Neftali Manzo

Hungary

Bucsi, Laszlo
Skaliczki, Gábor

India

Ashraf, Jamal
Johari, Ashok
Malhotra, Rajesh
Mullaji, Arun
Pachore, Javahir
Poojary, Aruna
Rajgopal, Ashok
Sancheti, Parag
Shah, Jay
Sharma, Rajeev
Shetty, Gautam
Shyam, Ashok
Tapasvi, Sachin
Vaidya, Shrinand

Indonesia

Budhiparama, Nicolaas
Utomo, Dwikora Novembri

Iran

Aalirezai, Arash
Abolghasemian, Mansour
Alijanipour, Pouya
Enayatollahi, Mohammad Ali
Ghazavi, Mohammad
Javid, Mahzad
Mortazavi, Javad
Parsa, Ali
Razi, Mohammad
Shahcheraghi, Hossain
Vahedi, Hamed
Yazdi, Hamidreza

Iraq

Saeed, Mohammad
Wahhab, Mahmood Shahab

Ireland

Beverland, David
Cashman, James
Kenny, Paddy
Keogh, Peter
Lynch, Maureen
Mallon, Paddy
Mulhall, Kevin
O'Byrne, John
Sheehan, Eoin

Israel

Heller, Snir
Kosashvili, Yona
Schwaber, Mitchell
Shohat, Noam

Velkes, Steven

Italy

Arciola, Carla Renata
 Ascione, Tiziana
 Balato, Giovanni
 Baldini, Andrea
 Benazzo, Francesco
 Burastero, Giorgio
 Calafiore, Giuseppe
 Capanna, Rodolfo
 Catani, Fabio
 Compagnoni, Riccardo
 Da Rin de Lorenzo, Ferdinando
 De Vecchi, Elena
 Drago, Lorenzo
 Esposito, Silvano
 Falez, Francesco
 Ferrari, Matteo Carlo
 Franceschini, Massimo
 Marcacci, Maurilio
 Moretti, Biagio
 Papalia, Rocco
 Pellegrini, Antonio
 Riccio, Giovanni
 Romagnoli, Matteo
 Romanó, Carlo L.
 Rossi, Roberto
 Sessa, Giuseppe
 Zagra, Luigi

Japan

Hyonmin, Choe
 Inaba, Yutaka
 Inoue, Daisuke
 Kobayashi, Naomi
 Matsushita, Kazuhiko
 Morii, Takeshi
 Tanaka, Yasuhito
 Tsuchiya, Hiroyuki
 Uchiyama, Katsufumi
 Yamada, Koji

Kazakhstan

Birzhan, Malik

Kenya

Kigera, James W. M.
 Lelei, Kibor
 Page, Jonathan

Kosovo

Karakushi, Ardian

Kyrgyzstan

Sheraliev, Azat

Latvia

Studers, Peteris
 Vigante, Dace

Lebanon

Chaftari, Raja
 Nahouli, Hasan

Libya

Rashed, Mohamed

Lithuania

Kvederas, Giedrius
 Smailys, Alfredas
 Stucinskas, Justinas

Malaysia

Azlina, Amir Abbas
 Choon, David

Mexico

Diaz-Borjon, Efrain
 Encalada, Iván
 Franco-Cendejas, Rafael
 Gómez-García, Felipe
 Merida, Everth
 Ortega-Peña, Silvestre
 Rivero-Boschert, Salvador
 Rubio-Avila, Jorge
 Velázquez Moreno, Job Diego

Moldova

Antoci, Valentin
 Antoci, Valentin (Senior)

Nepal

Jha, Sudhanshu

Netherlands

Geurts, Jan
 Glaudemans, Andor
 Goosen, Jon
 Hellemond, Gij
 Jutte, Paul
 Meermans, Geert
 Moojen, Dirk-Jan
 Nelissen, Rob
 Nijhof, Marc
 Ploegmakers, Joris
 Poolman, Rudolf
 Scheper, Henk
 Schreurs, Berend Willem
 van de Sande, Michiel
 van de Wal, Robert
 Verhaar, Jan (A.N.)
 Vogely, Charles
 Wagenaar, Frank-Christiaan
 Willems, Jaap
 Wouthuyzen-Bakker, Marjan

New Zealand

Hooper, Gary
 Vince, Kelly
 Young, Simon W.

Nicaragua

Gutierrez, Vicky

Nigeria

Akonjom, Mandus
 Ogedegbe, Felix
 Saheed, Yakub
 Sough, Thomas

Norway

Berdal, Jan Erik
 Westberg, Marianne
 Wik, Tina Strømdal
 Witsø, Eivind

Oman

Al-Maskari, Sultan
 Allami, Mohamad

Pakistan

Noor, Syed Shahid
 Najjad, Muhammad Kazim Rahim
 Siddiqi, Muhammad Ather
 Chinoy, Muhammad Amin

Panama

Ford Jr, Edmundo
 Saldaña, Ariel

Peru

Lizarraga Ferrand, Marcelo
 Luque, Jose
 Quevedo, María S.
 Suárez, Rolando

Philippines

Paner, Nilo
 Pujalte Jr., Jose

Poland

Bialecki, Jerzy
 Kruczyński, Jacek
 Marczyński, Wojciech
 Markuszewski, Jacek

Portugal

Barreira, Pedro
 Cabral, Rui Manuel Vicente
 Claro, Rui
 Fonseca de Freitas, João Paulo
 Nogueira de Sousa, António
 Sousa, Ricardo

Qatar

Abuodeh, Yousef

Romania

Iovanescu, Liviu

Russia

Bozhkova, Svetlana

Karpukhin, Aleksey
Murylev, Valeriy
Nikolaev, Nikolay
Oshkukov, Sergei
Sankaranarayanan Arumugam, Saravanan
Shubnyakov, Igor
Tikhilov, Rashid
Voloshin, Viktor
Zagorodniy, Nikolay

Saudi Arabia

Ilyas, Imran
Manzary, Mojieb

Serbia

Radoičić, Dragan

Singapore

Nung, Ngai
Yeo, Seng Jin

Slovakia

Almási, Jozef

Slovenia

Mihalič, Rene
Trebše, Rihard

South Africa

Ferreira, Nando
Frantzen, Doron J. M.
Kyte, Richard
Le Roux, Theo L. B.
Marais, Leonard
Mokete, Lipalo

Republic of Korea

Chang, Chong Bum
Cho, Jeongeun
Ha, Yong-Chan
Han, Seung Beom
Kim, Kang-il
Kim, Tae-Kyun
Koh, In Jun
Koo, Kyung-Hoi
Lee, Young-Kyun

Spain

Amat Mateu, Carles
Antuña, Samuel
Ares, Oscar
Baeza, Jose
Barco Laakso, Raul
Benito, Natividad
Bori, Guillem
Caba, Pedro
Cabo, Javier Francisco
Cobo Reinoso, Javier
Cordero-Ampuero, José
Corona, Pablo S.
Del Pozo, Jose L.

Erice, Alejo
Esteban, Jaime
Font-Vizcarra, Lluís
García-Bógallo, Raul
Gomez-Barrena, Enrique
Guerado, Enrique
Guerra, Ernesto
Horcajada, Juan Pablo
Llopis, Rafael
Lora-Tamayo, Jaime
Marchán García, Isidor
Marín-Peña, Óliver
Martinez Pastor, Juan C.
Montañez, Elvira
Montilla, Francisco
Mora, José M.
Murillo, Oscar
Neira, Inma
Núñez-Pereira, Susana
Pigrau, Carles
Portillo, María Eugenia
Puig-Verdié, Lluís
Ramirez Valencia, Manuel
Rodrigo, Carlos
Rodriguez-Pardo, Dolors
Soriano, Alex
Teixidor, Jordi
Tibau Olivan, Rafael
Torrens, Carlos
Velez, Roberto

Sudan

Mustapha Al-Bushra, Emad

Sweden

Åkesson, Per
Diefenbeck, Michael
Ekelund, Anders
Hailer, Nils
Lazarinis, Stergios
Lidgren, Lars
Mohaddes, Maziar
Rolfson, Ola
Stefánsdóttir, Anna
W-Dahl, Annette

Switzerland

Achermann, Yvonne
Borens, Olivier
Clauss, Martin
Eijer, Henk
Gerber, Christian
Hirschmann, Michael
Hoffmeyer, Pierre
Kohl, Sandro
Morgenstern, Mario
Moriarty, Fintan
Sendi, Parham
Uçkay, Ilker
Wahl, Peter
Zimmerli, Werner

Taiwan, China

Chang, Yuhan
Kuo, Feng Chih
Lee, Mel

Thailand

Chotanaphuti, Thanainit
Phiphobmongkol, Vajarin
Sukhonthamarn, Kamolsak
Tanavalee, Aree

Tunisia

Kallel, Sofiene

Turkey

Atilla, Bülent
Azboy, Ibrahim
Bozkurt, Murat
Köse, Nusret
Küçükdurmaz, Fatih
Tokgözoğlu, A. Mazhar
Tozun, I. Remzi
Tuncay, Ibrahim

Ukraine

Bondarenko, Stanislav
Pidgaiska, Olga
Volodymyr, Filipenko
Zazirnyi, Igor

United Arab Emirates

Al Belooshi, Ali
Tarabichi, Samih

United Kingdom

Achan, Prim
Ahuja, Sashin
Alvand, Abtin
Blom, Ashley W.
Board, Tim N.
Falworth, Mark
Foguet, Pedro
Gambhir, Anil
Gant, Vanya
Giannoudis, Peter
Goswami, Karan
Grammatopoulos, George
Haddad, Fares
Hashemi-Nejad, Aresh
Heidari, Nima
Hughes, Harriet
Jeys, Lee
Jones, Stephen
Kay, Peter
Konan, Sujith
Kunutsor, Setor K.
Lambert, Simon
Levy, Ofer
McNally, Martin
Meek, Dominic
Mitchell, Philip

Montgomery, Alexander
 Morgan-Jones, Rhidian
 Murray, James
 Oussedik, Sam
 Petrie, Michael J.
 Porteous, Andrew
 Rai, Am
 Reed, Mike
 Saeed, Kordo
 Sandiford, Nemandra A.
 Sarungi, Martin
 Scarborough, Matthew
 Shivji, Faiz
 Simpson, Hamish
 Stockley, Ian
 Taylor, Adrian
 Thomas, Peter B.
 Toms, Andrew
 Townsend, Robert
 Webb, Jason
 Wilson, Matthew
 Wynn-Jones, Henry

United States of America

Abboud, Joseph
 Abdel, Matthew
 Abraham, John
 Adib, Farshad
 Aiyer, Amiethab
 Alexander, Bryan
 Amanatullah, Derek
 Archdeacon, Michael T.
 Arnold, William V.
 Austin, Matthew
 Aynardi, Michael
 Babic, Maja
 Barlow, Jonathan
 Barnes, C. Lowry
 Barrack, Robert
 Battenberg, Andrew
 Bauer, Thomas W.
 Bedair, Hany
 Behrend, Caleb
 Belden, Katherine
 Bell, Kerri
 Benevenia, Joseph
 Berry, Daniel
 Bingham, Joshua
 Bini, Stefano
 Blaha, John David
 Blaine, Theodore
 Blevins, Kier
 Booth, Robert E.
 Bozic, Kevin
 Bradbury, Thomas
 Brause, Barry
 Bravo, Tricia
 Brown, Scot A.
 Brown, Timothy
 Callaghan, John J.
 Castañeda, Pablo

Castillo, Renan
 Cats-Baril, William
 Chang, Gerard
 Chen, Antonia
 Cil, Akin
 Cohen, Mark
 Cohen, Steven B.
 Conway, Janet
 Cooper, Alexis M
 Courtney, Paul M
 Craig, Chad
 Cross, Michael
 Cvetanovich, Gregory
 Danoff, Jonathan
 Darouiche, Rabih O.
 de Beaubien, Brian
 Deirmengjan, Carl
 Deirmengjan, Gregory K.
 Del Gaizo, Daniel
 Della Valle, Craig J.
 Dennis, Douglas
 Devlin, Vincent J.
 Dietz, Matthew J.
 Dodson, Christopher
 Ducheyne, Paul
 Duquin, Thomas
 Egol, Kenneth
 Ehrlich, Garth D
 Ellington, Kent
 Englund, Kristin
 Entezari, Vahid
 Esterhai, John L.
 Fang, Taolin
 Fernando, Navin
 Fillingham, Yale
 Fleischman, Andrew
 Fram, Brianna
 Frankle, Mark
 Freiberg, Andrew A.
 Fuchs, Daniel
 Galetta, Matthew
 Garrigues, Grant E.
 Garvin, Kevin L.
 Ghanem, Elie
 Giori, Nicholas
 Gleason, Brendan
 Goel, Rahul
 González Della Valle, Alejandro
 Goodman, Stuart
 Goodman, Susan
 Granger, Jeffrey
 Green, Andrew
 Greenky, Max
 Greenwald, A. Seth
 Griffin, William
 Gutowski, Christina
 Hadley, Christopher
 Haggard, Warren
 Hamlin, Brian
 Hammoud, Sommer
 Hansen, Erik

Harris, Mitch
 Hasan, Samer S.
 Hendershot, Edward
 Henderson, R. Andrew
 Henry, Michael
 Hernandez, Victor
 Hewlett, Angela
 Hickok, Noreen
 Higuera, Carlos A.
 Hirose, Christopher
 Holtom, Paul
 Hotchkiss, Robert N.
 Hsu, Jason
 Huang, Ronald
 Huddleston, James
 Iannotti, Joseph
 Indelli, Pier Francesco
 Iorio, Richard
 Itamura, John
 Jennings, Jason
 Jennings, Jessica Amber
 Jiranek, William
 Johnson, Aaron
 Johnson, Lucileia
 Joshi, Manjari
 Kalbian, Irene
 Kaplan, Jonathan
 Karam, Joseph
 Karas, Vasili
 Kates, Stephen
 Kaye, David
 Keener, Jay
 Kelly, Jim
 Kelly, Michael
 Kepler, Christopher
 Ketonis, Constantinos
 Khatod, Monti
 Khazzam, Michael
 Kheir, Matthew
 Kheir, Michael
 Kim, Han Jo
 King, Joseph J.
 Klatt, Brian A.
 Klein, Jason
 Klement, Mitchell
 Koerner, John
 Krebs, Viktor
 Kudrna, James
 Lachiewicz, Anne
 Lachiewicz, Paul
 Lange, Jeffrey
 Lee, Gwo-Chin
 Levine, Brett
 Levine, William
 Levy, Jonathon
 Lewallen, David G.
 Lieberman, Jay
 Lombardi, Adolph
 Lonner, Jess H.
 Lowenberg, David
 Malchau, Henrik

- Malkani, Arthur
Manner, Paul
Manson, Theodore
Marculescu, Camelia
Marra, Guido
Mason, J Bohannon
Matsen, Frederick
McArthur, Benjamin A.
McFarland, Edward
McLaren, Alex
McLawhorn, Alexander
McPherson, Ed
Mehta, Samir
Memsoudis, Stavros G
Mighell, Mark
Mihalko, William M.
Miller, Andy O.
Minter, Jon E.
Molloy, Robert
Mont, Michael A
Moore, Christopher C.
Morrey, Bernard
Morrey, Mark
Morris, Brent
Moucha, Calin S.
Muratoglu, Orhun
Murawski, Christopher D.
Nam, Denis
Namdari, Surena
Nana, Arvind
Nandi, Sumon
Natoli, Roman
Nelson, Charles
Nelson, Sandra Bliss
Noble, Philip C
Nodzo, Scott R
Nunley, Ryan
Obremskey, William T.
O'Donnell, Judith
O'Donnell, Richard
O'Driscoll, Shawn
Odum, Susan
Oh, Irvin
Oliashirazi, Ali
O'Malley, Michael
Ong, Alvin
Orozco, Fabio
Osmon, Douglas R.
Otero, Jesse
O'Toole, Robert
Padgett, Douglas
Paolini, Michael
Paprosky, Wayne G.
Parekh, Selene
Parvizi, Javad
Patel, Nirav K
Patel, Preetesh
Patel, Robin
Patzakis, Michael
Paxton, E. Scott
Peat, Raquel
Pedowitz, David
Pelt, Christopher E.
Penna, Sreeram
Perry, Kevin
Phillips, K. Scott
Plancher, Kevin
Polkowski, Gregory
Ponzio, Danielle
Post, Zachary
Pottinger, Paul
Poultides, Lazaros
Prieto, Hernan
Pulido, Luis
Purtill, James J.
Quinnan, Stephen
Raikin, Steven
Ramsey, Matthew
Randall, R. Lor
Ricchetti, Eric
Rihn, Jeffery
Rogerio, Ryan
Romeo, Anthony
Rondon, Alexander
Sabesan, Vani
Saleh, Khaled J.
Sanchez-Sotelo, Joaquin
Savoie, Felix H.
Sawyer, Robert
Saxena, Arjun
Schaer, Thomas
Schlatterer, Daniel R.
Schmitt, Steven
Schoch, Bradley
Schroeder, Gregory
Schwarz, Edward
Schwarzkopf, Ran
Schwechter, Evan
Scuderi, Giles
Sculco, Peter
Segreti, John
Seyler, Thorsten
Shahi, AliSina
Shakked, Rachel
Sharkey, Peter
Sheth, Neil
Shilling, Jack
Shirliff, Mark
Shope, Alexander J.
Sierra, Rafael J.
Silibovsky, Randi
Simpfendorfer, Claus
Smeltzer, Mark
Smith, Eric B.
Smith, Eric L.
Soffin, Ellen M.
Solomkin, Joseph S.
Somerson, Jeremy
Spangehl, Mark
Sporer, Scott
Springer, Bryan D.
Squire, Matthew W.
Stocks, Greg
Stoodley, Paul
Strony, John
Suarez, Juan
Suh, Gina Ann
Suleiman, Linda I.
Swiontkowski, Marc F.
Talati, Naasha
Tan, Timothy
Tande, Aaron J.
Tarabichi, Majd
Tarity, T. David
Tashjian, Robert
Throckmorton, Thomas
Tornetta III, Paul
Tuan, Rocky S.
Urish, Kenneth
Vaccaro, Alexander
Virk, Mandeep
Voloshin, Ilya
Vulcano, Ettore
Ward, Derek
Warren, David
Watson, J. Tracy
Weaver, Michael J.
Weber, Kristy
Weistroffer, Joseph K.
Wellman, Samuel
Wenke, Joseph
Whiteside, Leo
Williams, Dustin
Williams, Gerald
Windsor, Russel
Winters, Brian
Wongworawat, Montri D.
Woods, Barrett
Yates, Adolph J.
Yian, Edward
Zalavras, Charalampos
Zmistowski, Benjamin
Zuckerman, Joseph
- Uruguay**
Motta, Fernando
- Venezuela**
Castro, Julio
Garcia, Gustavo A.
Grieco Silva, Francisco Rafael
Limas, Ruben
Molano, Miguel
Serrano Fermin, Alberto J.
Silva, Rosa
Socorro, Nelson Enrique
- Yemen**
Binlaksar, Ruwais

中文版前言

骨科感染,尤其是内植物相关的感染,是骨科医生经常要面对的严峻挑战。其中,人工关节置换术后的假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI),由于会给患者带来灾难性的后果而备受关注。尽管全世界骨科和关联学科的同道在相关的基础和临床研究上进行了不懈的努力,PJI的发病率、治疗成功率等指标仍然没有得到显著改善,每年因此耗费大量的医疗资源。同时,由于发病率相对较低,PJI在预防、诊断、治疗诸多方面仍然缺乏高等级循证医学证据,许多问题需要研究数据加上专家经验形成共识来指导临床诊疗。

2013年在美国费城召开的第一届假体周围感染国际共识会议,以及会上形成的共识性文件,对全世界骨科医生的诊疗行为产生了深远的影响。此后的5年,骨关节感染领域的相关研究取得了许多新的进展,交叉学科/监管部门的相关指南进行了修订,原有的某些共识受到新的临床证据的挑战。在这样的基础和背景下,在Javad Parvizi和Thorsten Gehrke两位教授的号召和领导下,2018年7月在美国费城召开了第二届骨骼肌肉系统感染国际共识会议,全世界近700位来自骨科学、微生物学以及感染病学等不同领域的专家现场参会,总结过去5年相关研究进展,针对600多个与骨骼肌肉系统感染相关的问题展开讨论,议题内容涵盖了关节、脊柱、骨肿瘤、创伤、运动医学、小儿骨科等骨科各个专业,形成并发布了新版的骨骼肌肉系统感染国际共识。

正如英文版前言中所介绍的那样,新版“国际共识”的制定是一个复杂而严谨的过程,历时接近2年,充分尊重循证医学的原则,融汇了全世界98个国家和地区、869位代表的智慧和辛勤付出,这其中也包括香港特别行政区和台湾地区的全中国25位专家的贡献。在今后相当长的一段时间内,它将成为指导骨关节感染临床诊疗和相关研究的重要文件。为了使广大的国内同道能够及时了解骨关节感染方面的最新进展,加深对骨科感染的认识,并更好地规范化我们的日常诊疗行为,我们组织参会的20多位中国代表,将《第二届骨骼肌肉系统感染国际共识会议纪要》(即第二版《国际共识》)翻译成中文并在国内出版发行,希望能够使更多的中国医生从中获益。

为了尽可能准确地以中文还原原著,我们对翻译工作进行了精心组织,在参译人员完成初稿的翻译、审校工作后,我们按照信、达、雅的要求,又将初稿分配给5位主编,对初稿进行了交叉审校。尽管如此,在最终的成稿中,难免仍有许多不足与错误,请广大读者批评指正。同时,为了便于读者系统、准确地理解“共识”中的相关内容,我们邀请国内相关领域内的知名专家,针对PJI的预防和诊断、抗菌药物的使用、清创保留假体、一期翻修以及二期翻修这六个方面,撰写了专家解读与述评,放在中文版的最后供大家学习参考。我们的编委、专家和全体参译人员为本书的顺利出版倾注了大量的心血,没有他们的辛勤付出和无私奉献,要在这么短的时间内完成如此大的工作量是不可能的。在此,我们要向全体编委、参译人员表达最诚挚的感谢。

新版“国际共识”涵盖了骨科各个专业,由于时间和篇幅的限制,我们的初步翻译工作仅包含了总论和髋、膝部分,也就是读者们现在看到的书稿。后续,我们将根据国内读者的需求,适时组织对脊柱、骨肿瘤、创伤、运动医学、小儿骨科等内容的翻译工作。希望本书的出版能够给国内广大骨科和骨关节感染相关临床与研究人员带来帮助,有助于提高国内骨科感染的诊疗效果,使更多的患者从中受益。

张先龙
2019年6月

英文版前言

在英文中，“共识”被定义为“关于某件事总体上的一致意见”。它被视为在完全同意和完全反对之间的中间立场上所做的决策。共识的制定基于参与者具有共同的价值观和共同的目标。共识能够使人们就特定问题达成总体一致意见，并为未来指明大致方向。骨科感染第二届国际共识会议(International Consensus Meeting, ICM)也期待达成上述目标。第二届会议是在2013年第一届ICM会议成功举行的基础上进行的，本次会议根据上届会议代表提出的意见增加了一些步骤，旨在提高会议成果的质量。与第一届会议相比，本次会议至少在以下三方面有明显的不同。

(1) 包括来自骨科所有亚专科的代表：关节外科、足踝外科、骨肿瘤、小儿骨科、肩关节外科、肘关节外科、脊柱外科、运动医学科和创伤骨科。

(2) 本共识根据 Delphi 方法(德尔福法,也称专家调查法)制定(见下文)。然而,不同于以往由一个中心小组主持研究并编写每个问题的建议和理由,本次共识制定由各领域代表独立完成相关工作。对于每个问题,代表们评估了现有的文献资料,提取了当前临床实践证据,并确定了需要进一步研究的领域。此外,还确定了与每个“建议”相关的证据水平。据我们所知,没有遗漏与骨科感染相关的已发表研究。

(3) 会议允许政府组织、医疗服务支付方和商业管理部门的代表参加。虽然这些参与者未参与投票过程,但他们的出席对于制定未来资助、支持和审批骨科感染相关技术的路线图非常重要。

德尔福(Delphi)的名字源于古希腊德尔福神谕(The Oracle of Delphi),并从冷战初期开始被用于预测技术对战争的影响。亨利·阿诺德(Henry H. Arnold)将军下令为美国陆军航空兵撰写一份对未来战争影响的预测技术能力报告。然而研究者很快发现,由于该领域发表的“科学性证据”很少,导致应用当时的预测方法、技术方法和定量模型不足以形成一份可信的预测报告。为了克服这些限制,在20世纪50年代和60年代由RAND项目开发了Delphi方法^[1]。Delphi方法时至今日仍被军方使用,并已被科学界和医学界所采用^[2]。

第一届ICM会议中使用的Delphi方法的详细介绍以往已经发表^[3],相关文件或执行摘要已在各个场合发布^[4-6]。本届ICM会议也采取了类似步骤,该过程的每一步都在William Cats-Baril博士的监督之下完成。第二届共识会议的提议于2016年6月已经确定,应世界各地专家的要求,我们决定继续开展该工作。共识制定包含了13个具体步骤。

步骤1(2016年8月~2016年12月):选择代表。这一步旨在聚集来自世界各地的专家,不忽视任何一个国家或地区,确保他们可以将其专业知识贡献于共识制定进程。根据学者在各自领域的出版记录(过去5年内至少有5篇文章发表)、专业学会提名或他们在骨科感染患者临床诊疗方面的专家权威性(大手术量)来选择各领域的专家代表。由此确定了953名专家并发送了邀请函,其中63名专家没有回复邀请,21位专家拒绝参会,剩余869名潜在参会代表。

步骤2(2016年12月~2017年4月):确定议题。然后,代表们被要求在他们认为需要进一步探索的骨科感染领域提出5~10个问题(议题)。共收集3210个问题。

步骤3(2017年4月~2017年8月):问题排序。收集到的问题被再次发送给代表,并要求代表们对问题进行优先性排序。在这个过程中,我们没有特意去删除重复的问题,也未对问题的“写法”做出任何改变。我们认为问题的重复可能反映了问题的优先等级较高。

步骤4(2017年8月~2017年11月):评估经过排序后的问题。收到排序后,删除重复问题,并根据Delphi方法重写每个问题的主干。在这一步中删除了“提示性”的短语,如“……的作用是什么”,而采用“……是否有作用”。这一步骤之后筛选得到652个问题,构成了最终确定需要检索和探讨的问题集。

步骤5(2017年12月):问题分配。然后根据代表的出版记录或代表对特定问题的研究意愿,将最后确定的问题分配给代表们,每个问题至少分配给两名代表。同时,代表们也会收到关于如何对每个问题中提出的主题进行研究以及如何撰写回复的具体说明。

步骤6(2017年12月~2018年3月):系统性回顾。在此期间,代表们积极投入到针对特定问题的研究中,并形成了与每个问题相关的初步文件。除了肩关节外科小组决定共同工作外,其他亚专科领域被分配到同一问题的两名代表均独立完成各自研究和撰写工作。在此过程中,我们努力不遗漏任何已发表的英文出版物。

步骤7(2018年2月~2018年4月):代表间相互讨论。然后,从其中一位代表那里收到的文件被发送给另一位代

表,两位代表都了解彼此的研究和写作。然后由会议编委会小组统筹协调两位代表的意见,形成一份两位代表都可以接受的文件。仅在此过程中就进行了6 000多次电子邮件交流。

步骤8(2018年4月~2018年5月):文件汇总和编辑。所有收到的文件都经过了审核,检查并删除了抄袭的内容,更新了参考文献,并对英语语言进行了编辑。

步骤9(2018年6月~2018年7月):全体代表评估文件。尽管所生成的文件已在相关网站(www.ICMPhilly.com)上发布了数月并且可供所有人(包括公众)查看,但最终文件仍再次发送给代表,并要求他们审查和评估所有问题。在此期间,我们收到了代表们的大量意见,并在正式会议之前对文件进行了必要和适当的修缮。

步骤10(2018年7月):最后会前回顾和编辑。全部文件由内部编辑团队进行审核,并进行了部分修改。截至2018年6月30日,最新的文献也在审核后被添加到相关部分。

步骤11(2018年7月25~26日):投票前讨论。所有到达费城的代表都在他们的工作小组中会面并讨论了所在领域的一些问题。问题被分为4个类别:①高度临床相关,但几乎没有证据支持该建议;②极具争议性和临床相关性;③具有高度临床相关性,并有大量证据支持该建议;④不具有高度临床相关性,有或没有支持性证据。会议讨论了第一类和第二类问题。

步骤12(2018年7月27日):投票。所有问题都被显示在屏幕上并由代表们实时投票。投票结果也即时显示在屏幕上。每个建议有3个选项:同意、反对或弃权。在投票前,William Cats-Baril博士向所有代表详细解释了投票规则和过程。

步骤13(2018年8月至今):共识的传播。会议结束后,投票结果被纳入共识文件。该文件还由期刊的外部编辑审阅,特别是Michael A. Mont博士及其同事Nipun Sodhi博士、Thomas Bauer博士和Adolph J.博士。代表们可以在4周内审查最终文件,并提供反馈。所有适当的建议和变更都添加到文件中。然后将最终文件发送到各期刊进行出版,同时合编成书出版。最后的文件也被翻译成不同的语言。

从上文可见,代表们积极参与了制定共识文件的每一个步骤。然而,很明显,如上述这样的复杂过程可能会包含某些缺点和错误。我们尽一切努力尽量减少这些错误和缺点。我们也尽量涵盖来自世界各地的专家。我们确信,我们可能遗漏了一些本应参与这一过程的优秀专家。我们向任何被遗漏的专家表示歉意,并由于文件中的错误向读者表示抱歉,向无意遗漏的报告作者以及其他任何对我们的错误感到不满意的人员表示歉意。我们希望本共识能在未来数年中为骨科医生提供帮助,有助于骨科感染诊疗效果的提高。

Javad Parvizi, MD

Thorsten Gehrke, MD

参考文献:

- [1] Dalkey, Norman; Helmer, Olaf. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Management Science*. 9(3): 458 - 467, 1963.
- [2] Adler, Michael & Erio Ziglio. (1996) *Gazing Into the Oracle: The Delphi Method and its Application to Social Policy and Public Health*, (Jessica Kingsley Publishers Philadelphia and London, 1996).
- [3] Cats-Baril W, Gehrke T, Huff K, Kendoff D, Maltenfort M, Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection: description of the consensus process. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec; 471(12): 4065 - 75.
- [4] Parvizi J, Gehrke T. Executive summary. *J Arthroplasty*. 2014 Feb; 29(2 Suppl): 5.
- [5] Parvizi J, Gehrke T. International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Mar 19; 96(6): 441.
- [6] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013 Nov; 95 - B(11): 1450 - 2.

致 谢

如果没有众多人的无私奉献,这项伟大的壮举是不可能实现的。应该祝贺来自世界各地的代表及其共同作者,他们创作了一份独特而有价值的文件,该文件将在未来几年内为患者服务。非常感谢他们的奉献、专注和热情。特别感谢 Tiffany Morrison,毫无疑问,她是本次会议成功的最关键人物。她用不知疲倦的精力来处理每一个工作细节的奉献精神都是用语言无法形容的。Allie Martin,我们所有人都熟知的名字,在最终文件逐渐形成的两年内,她引导代表们进行了有效和及时的沟通,确保在所有时间点上,所有人都能保持步调一致地进行工作。感谢编辑团队在会议之前多次阅读和编辑文档,以确保准确性并生成易于理解的文本。感谢 Willy Cats-Baril,他是真正的共识大师,他始终坚持不懈地确保我们遵守 Delphi 流程,并精心策划了面对面的会议。我们感谢 Ali Kasemkhani,我们的内部牙医和艺术家,他们在创建徽标方面为我们提供了艺术专长,为会议提供了视觉记录,并为会议增添了许多其他功能。我们要感谢我们的行业合作伙伴对我们专业的承诺,以及他们通过创新工具、技术和药物不断改善患者生活的愿望。他们的经济支持对本次会议的成功至关重要,我们对他们表示极大的感激之情。

最后,我们要感谢我们的妻子和孩子,他们允许我们在过去两年中“偷走”他们宝贵的时间,以便完成共识的制定。他们还积极参与组织的社交活动,使会议圆满结束。

编辑委员会

需要特别感谢 Michael A. Mont 医生和他的研究员 Nipun Sodhi 医生,他们在 2018 年 7 月会议结束之后通读了整部书稿,投入了大量的时间来编辑和检查文稿的准确性和完整性。我们真心向他们两位表示感谢。我们同时也要感谢 Thomas Bauer 医生和 Adolph J. “Chick” Yates 医生,他们也投入了许多时间来审读和编辑投票后的文件。

Abtin Alvand	Danielle Ponzio	Majd Tarabichi
Akos Zahar	David Beck (Foot & Ankle)	Marjan Wouthuyzen-Bakker
Alexander J. Shope	David Tarity	Matthew Kheir
Alexander Rondon	Elizabeth McDonald (Foot & Ankle)	Max Greenky
Alexus M. Cooper	Eric Wicks (Sports)	Mayan Lendner (Spine)
Alisina Shahi	Faiz Shivji	Michael Kheir
Amiethab Aiyer (Foot & Ankle)	Feng-Chih Kuo	Michael Paolini
Anand Segar (Spine)	Georgios Komnos	Michael Petrie
Andrew Battenberg	Gerard Chang (Trauma)	Mitchel Klement
Andrew Fleischman	Glenn S. Russo (Spine)	Mohammed Hammad
Andrew Green (Shoulder)	Grant Garrigues (Shoulder)	Mustafa Citak
Arjun Saxena	Hamidreza Yazdi	Nimit Patel (Sports)
Azadi, Thomas	Irene Kalbian	Nirav K. Patel (Sports)
Barrett Boody (Spine)	Janet Conway	Noam Shohat
Benjamin Zmistowski	Javad Mortazavi	Qiaojie Wang
Brandon Gleason	John Abraham (Oncology)	Rahul Goel
Brian Smith	John Stammers	Ryan Rogero (Foot & Ankle)
Brianna Fram (Trauma)	John Strony (Oncology)	Snir Heller
Camilo Restrepo	Jorge Manrique	Sreeram Penna
Chi Xu	Karan Goswami	Taolin Fang (Spine)
Christopher Hadley (Sports)	Keenan Sobol (Oncology)	Timothy Tan
Claudio Diaz	Kerri Bell	Wesley Bronson (Spine)
Daniel Fuchs (Foot & Ankle)	Lars Frommelt	Yale Fillingham
Daniel Tarazona (Spine)		

专业术语缩略词英汉对照

AA	acetic acid	醋酸
AAHKS	American Association of Hip and Knee Surgeons	美国髋关节和膝关节外科医师协会
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons	美国骨科医师学会
ABHR	alcohol-based hand rub	含酒精的洗手液
ABU		
AC - FC	autoclaved femoral component	高压灭菌的股骨假体
ACC	aerobic colony count	需氧菌落计数
ACCP	Academy College of Chest Physicians	美国胸科医师学会
ACL	anterior cruciate ligament	前交叉韧带
ACLR	anterior cruciate ligament reconstruction	前交叉韧带重建
ACR	American College of Rheumatology	美国风湿病学会
ACS	American College of Surgeons	美国外科医师学会
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	促肾上腺皮质激素
AD	alpha-defensin	α -防御素
ADA	American Dental Association	美国牙科协会
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
ADP	adenosine diphosphate	腺苷二磷酸
AF	aseptic failure	无菌性失败
AFB	acid-fast bacilli	抗酸染色
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)
AKA	above-knee amputations	膝上截肢术
AKI	acute kidney injury	急性肾损伤
AL	anterolateral	前外侧
ALAC	antibiotic-loaded acrylic cement	含抗生素丙烯酸骨水泥
ALBC	antibiotic-loaded bone cement	抗生素骨水泥
ALCS	antibiotic-loaded cement spacer	抗生素骨水泥占位器
ALTR	adverse local tissue reaction	局部组织不良反应
AMP	anti-microbial peptide	抗菌肽
anti - TNF	antitumor necrosis factor	抗肿瘤坏死因子
AORN	Association of Perioperative Registered Nurses	围术期注册护士协会
APIC	Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology	感染控制和流行病学专业协会
ARBCT	allogeneic red blood cell transfusion	异体红细胞输注
AS	ankylosing spondylitis	强直性脊柱炎
ASA	American Society of Anesthesiologists	美国麻醉医师协会
ASB	asymptomatic bacteriuria	无症状性细菌尿
ASC	active surveillance cultures	主动监测培养
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	美国胃肠镜内镜学会
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists	美国药师协会
ASM	active surface finishing/modification	主动表面处理/改性
ASTM	American Society for Testing and Materials	美国测试与材料协会

ATP	adenosine triphosphate	腺苷三磷酸
ATT	antitubercular treatment	抗结核治疗
AUA	American Urology Association	美国泌尿外科协会
AUC	area under the curve	曲线下面积
BHI	brain heart infusion	脑心浸出液
BIU	bone infection unit	骨感染部门
BMI	body mass index	体重指数
BTHA	bilateral total hip arthroplasty	双侧全髋关节置换术
BTJA	bilateral total joint arthroplasty	双侧全关节置换术
BTKA	bilateral total knee arthroplasty	双侧全膝关节置换术
CAS	computer-assisted surgical	计算机辅助导航
CCI	Charlson comorbidity index	Charlson 合并症指数
CDC	Centers for Disease Control	(美国)疾病控制中心
CFB	conductive fabric blanket	导热织物毯
CFU	colony forming unit	集落生成单位
CFW	conductive fabric warming	导热织物加热
CFZ	cefazolin	头孢唑林
CHF	congestive heart failure	充血性心力衰竭
CHG	chlorhexidine gluconate	葡萄糖酸氯己定
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	临床和实验室标准协会
CN	culture negative	培养阴性
CNS	coagulase-negative Staphylococcus	凝固酶阴性葡萄球菌
COX	cyclooxygenase	环氧合酶
CP	culture positive	培养阳性
CPK	creatine phosphokinase	肌酸磷酸激酶
CR	conventional radiography	传统的放射线成像术
CRH	corticotrophin-releasing hormone	促肾上腺皮质激素释放激素
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
CS	chitosan	壳聚糖
CSD	closed suction drainage	闭式负压引流
CTX	ceftriaxone	头孢曲松
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
CVD	cerebro vascular disease	脑血管疾病
DA	direct anterior	直接前侧
DAC	disposable antibacterial coating	一次性抗菌涂层
DAIR	debridement, antibiotics and retention of the implant	清创保留假体联合抗生素治疗
DL	direct lateral	直接外侧
DM	diabetes mellitus	糖尿病
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug	缓解病情抗风湿药物
DOAC	direct oral anticoagulant	直接口服抗凝剂
DTI	direct thrombin inhibitor	直接抗凝血酶抑制剂
EA	ethyl alcohol	乙醇
EAU	European Association of Urology	欧洲泌尿外科学会
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society	欧洲骨与关节感染协会
EGD	esophago-gastro-duodenoscopy	食管胃十二指肠镜检查
EGNAP	expanded gram-negative antimicrobial prophylaxis	扩充型革兰阴性菌抗生素预防方案
EJA	elective primary joint arthroplasty	择期初次关节置换术
EPA	eicosapentaenoic acid	二十碳五烯酸

EPO	erythropoietin	红细胞生成素
EQ - 5D	EuroQol five-dimensional	欧洲 QOL 五维量表
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内镜逆行胰胆管造影
ESBL	extended-spectrum β -lactamase	超广谱 β -内酰胺酶
ESR	erythrocyte sedimentation rate	红细胞沉降率
ETN	expert tibia nail	胫骨髓内钉
FAI	femoral-acetabular impingement	股骨髁臼撞击
FAW	forced air warming	强制空气加温
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FDG - PET/CT	fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography	正电子发射断层成像/计算机断层成像
FISH	fluorescent in-situ hybridization	荧光原位杂交
FS	frozen section	术中冰冻切片
FSE	fast spin echo	快速自旋回波
GA	general anesthesia	全身麻醉
GC	glucocorticoid	糖皮质激素
GLORY	Global Orthopaedic Registry	全球骨科登记中心
HA	hydroxyapatite	羟基磷灰石
HAART	highly active antiretroviral therapy	高效抗逆转录病毒治疗(鸡尾酒疗法)
HAI	healthcare-associated infections	医疗相关感染
HAI	hospital-acquired infection	医院获得性感染
HbA _{1c}	glycosylated hemoglobin	糖化血红蛋白
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HD	hemodialysis	血液透析
HEPA	highly-efficient particular air filter	高效特殊空气过滤器
HHS	Harris Hip Score	Harris 髋关节评分
HIV	human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
HO	heterotopic ossification	异位骨化
HOOS Jr	Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score	髋关节残疾和骨关节炎结果评分
H ₂ O ₂	hydrogen peroxide	过氧化氢
I&D	irrigation and debridement	灌洗和清创术
IA	inflammatory arthritis	炎性关节炎
ICAM	intercellular cell adhesion molecule	细胞间黏附因子
ICG	International Consensus Group	国际共识组织
ICHOM	International Consortium for Health Outcome Measurements	国际健康结果测量联合会
ICM	International Consensus Meeting	国际会议共识
ICU	intensive care unit	重症监护治疗病房
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	半最大抑制浓度
ID	infectious disease	传染病
IDSA	Infectious Diseases Society of America	美国传染病学会
IDT	interdisciplinary team	跨学科团队
IgE	immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IL	interleukin	白介素
iNPWT	incisional negative-pressure wound therapy	切口负压创面治疗
INR	international normalized ratio	国际标准化比率
IORA	intraosseous regional administration	髓腔内局部给药
ISAR	International Society of Arthroplasty Registries	国际关节置换术注册协会
ISO	International Organization for Standardization	国际标准化组织

IV	intravenous injection	静脉注射
iVAC	vacuum-assisted incisional dressing	负压辅助切口辅料
IVDA	intravenous drug abuse	静脉药物滥用
IVRA	intravenous regional administration	静脉局部给药
JIA	juvenile idiopathic arthritis	幼年型特发性关节炎
JIS	Japanese Industrial Standard	日本工业标准
KA	knee arthrodesis	膝关节融合术
KOOS Jr	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score	膝关节损伤和骨关节炎结果评分
KSS	Knee Society Score	膝关节协会评分
LAF	laminar airflow	层流
LCC	local carrier or coating	局部载体或涂层
LE	leukocyte esterase	白细胞酯酶
LEFS	lower extremity functional score	下肢功能评分
LMWH	low molecular weight heparin	低分子量肝素
LSI	limb salvage index	肢体挽救指数
MACC	mechanically assisted crevice corrosion	机械辅助裂隙腐蚀
MARS	metal artifact reduction sequence	减金属伪影序列
MAVRIC	multiacquisition variable-resonance image combination	多采集可变共振图像组合
MBBC	minimum biofilm bactericidal concentration	最小生物膜杀菌浓度
MBEC	minimum biofilm eradication concentration	最小生物膜根除浓度
MBIC	minimum biofilm-inhibitory concentration	最小生物膜抑菌浓度
MBL	mannose-binding lectin	甘露糖结合凝集素
MDR	multidrug-resistant	多重耐药
MDRO	multi-drug resistant organism	多重耐药菌
MDT	multidisciplinary team	多学科团队
MESS	mangled extremity severity score	肢体损伤严重程度评分
MIC	minimum inhibitory concentration	最小抑菌浓度
MIS	minimally invasive surgery	微创手术
MoM	metal-on-metal	金属对金属
MRSA	methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	耐甲氧西林表皮葡萄球菌
MSIS	Musculoskeletal Infection Society	美国骨骼肌肉感染协会
MSSA	methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌
NA	neuraxial anesthesia	半身麻醉
NGS	next-generation sequencing	二代测序
NHSN	National Healthcare Safety Network	(美国)国家医疗保健安全网络
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	(英国)国家健康与临床卓越研究所
NJR	National Joint Registry database for England and Wales	英格兰和威尔士国家关节注册数据库
NPV	negative predictive value	阴性预测值
NPWT	negative pressure wound therapy	伤口负压治疗
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非甾体抗炎药
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program	国家外科质量改进计划
OBIU	Oxford Bone Infection Unit	(英国)牛津骨感染研究所
OHSU	Oregon Health and Science University	(美国)俄勒冈健康与科学大学
OPAT	outpatient parenteral antimicrobial therapy	门诊肠外抗菌治疗
OR	odds ratio	比值比
ORIF	open reduction internal fixation	切开复位内固定
PA	posterior approach	标准后入路

PAI	periarticular injection	关节腔周围注射
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶链反应
PCT	procalcitonin	降钙素原
PE	polyethylene	聚乙烯
PET	positron emission tomography	正电子发射断层仪
PJI	periprosthetic joint infection	假体周围感染
PL	posterolateral	后外侧
PMMA	polymethyl methacrylate	聚甲基丙烯酸甲酯
PMN	polymorphonuclear leukocyte	多形核白细胞
PO	profess oral	口服
POC	point-of-care	床旁快速检测
POD	postoperative day	术后天数
POUR	postoperative urinary retention	术后尿潴留
PPE	personal protective equipment	个人防护设备
PPV	positive predictive value	阳性预测值
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	系统综述和荟萃分析优先报告标准
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System	患者报告结果的测量信息系统
PsA	psoriatic arthritis	银屑病关节炎
PSI	patient-specific instrumentation	患者个性化定制工具
PSM	passive surface finishing/modification	被动表面处理/改性
PVD	peripheral vascular disease	外周血管疾病
PWD	persistent wound drainage	持续性伤口渗出
PX	pulsed xenon	脉冲氙
QOL	quality of life	生活质量
RA	rheumatoid arthritis	类风湿性关节炎
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
RLU	relative light unit	相对光单位
ROC	receiver operating characteristic	观测者操作特性
RR	relative risk	相对风险
RRAT	Readmission Risk Assessment Tool	再入院风险评估工具
RTJA	revision total joint arthroplasty	全关节翻修术
SA	Staphylococcus aureus	金黄色葡萄球菌
SBTHA	simultaneous bilateral total hip arthroplasty	同期双侧全髋关节置换术
SBTKA	simultaneous bilateral total knee arthroplasty	同期双侧全膝关节置换术
SCFE	slipped capital femoral epiphysis	股骨头骺滑脱
SCRP	synovial C-reactive protein	关节液 C 反应蛋白
SCV	small colony variant	小菌落变异株
SEMAC	slice encoding for metal artifact correction	金属伪影校正切片编码
SF - 36	Short Form 36	健康状况问卷短表 36
SF - WBC	synovial fluid white blood cell	关节液白细胞
SFC	sonicate fluid culture	超声裂解液培养
SFM	surgical facemask	外科手术口罩
SHAR	Swedish Hip Arthroplasty Registry	瑞典髋关节置换术登记处
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America	美国卫生保健流行病学学会
SHR	sub hazard ratio	亚危险比
SLE	systemic lupus erythematosus	系统性红斑狼疮
SMC	silicon molded compnent	硅模假体
SOCT	standard of care therapy	标准抗生素疗法

SQ	subcutaneous	皮下注射
SSI	surgical site infection	手术部位感染
SSI/PJI	surgical site infection/periprosthetic joint infection	手术部位感染或假体周围感染
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	选择性 5-羟色胺再摄取抑制药
SSSI	superficial surgical site infection	浅表手术部位感染
TAA	total ankle arthroplasty	全踝关节置换术
TAF	temperature-controlled airflow	温度控制气流
TB	Mycobacterium tuberculosis	结核分枝杆菌
TBES	total body exhaust system	全身排气系统
TC	tissue culture	组织培养
TCS	triclosan-coated suture	三氯生涂层缝线
THA	total hip arthroplasty	全髋关节置换术
TJA	total joint arthroplasty	全关节置换术
TKA	total knee arthroplasty	全膝关节置换术
TLC	total lymphocyte count	总淋巴细胞计数
TLR	toll-like receptor	Toll 样受体
TMA	turbulent mixed airflow	湍流混合气流
TNF	tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
TRIM	transfusion associated immunomodulation	输血相关免疫调节
TSA	total shoulder arthroplasty	全肩关节置换术
TURP	transurethral resection of the prostate	经尿道前列腺电切术
TXA	tranexamic acid	氨甲环酸
UKA	unicompartmental knee arthroplasties	膝关节单踝置换术
UPC	unexpected positive culture	非预期阳性培养
USP	United States Pharmacopeia	美国药典
UTI	urinary tract infection	尿路感染
UTN	unreamed tibial nail	非扩髓胫骨髓内钉
UV	ultraviolet	紫外线
VAS	visual analog scale	视觉模拟评分
VDD	vitamin D deficiency	维生素 D 缺乏症
VE-UHMWPE	vitamin E-enriched ultra-high molecular weight polyethylene	含维生素 E 的超高分子量聚乙烯
VL	viral load	病毒载量
VR-12	Veterans RAND 6-Item Health Survey	退伍军人 RAND 6 项健康调查
VRE	vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>	耐万古霉素肠球菌
VRSA	vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	耐万古霉素金黄色葡萄球菌
VTE	venous thromboembolism	静脉血栓栓塞
WBC	white blood cell	白细胞
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WOMAC	Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index	西安大略麦克马斯特骨关节炎指数

目 录

第一部分 总 论

- 1 预防 / 3
 - 1.1 与宿主相关的局部因素 / 3
 - 1.2 与宿主相关的一般因素 / 14
 - 1.3 与患者相关的风险管控(局部因素) / 40
 - 1.4 与患者相关的风险管控(全身因素) / 45
 - 1.5 风险管控(局部因素) / 51
 - 1.6 风险管控(全身因素) / 56
 - 1.7 抗菌药物(全身使用) / 60
 - 1.8 抗菌药物(局部使用) / 74
 - 1.9 术区准备 / 85
 - 1.10 手术室(麻醉) / 94
 - 1.11 手术室(人员) / 97
 - 1.12 手术室(环境) / 106
 - 1.13 手术室(手术服) / 118
 - 1.14 手术室(手术区域) / 127
 - 1.15 抗菌冲洗溶液 / 131
 - 1.16 手术室(手术技术) / 139
 - 1.17 血液管理 / 147
 - 1.18 伤口管理 / 156
 - 1.19 术后因素 / 169
 - 1.20 医院环境 / 175
- 2 诊断 / 180
 - 2.1 定义 / 180
 - 2.2 实验室检查 / 184
 - 2.3 病原菌分离(培养) / 194
 - 2.4 病原菌分离 / 205
 - 2.5 影像学诊断 / 213
- 3 治疗 / 222
 - 3.1 抗菌药物 / 222
 - 3.2 多学科问题 / 236
- 4 研究警告 / 242
- 附录 A 全世界主要人工关节登记系统收集的参数 / 252

第二部分 髌 和 膝

- 1 预防 / 257
 - 1.1 宿主相关 / 257
 - 1.2 风险管控 / 271
 - 1.3 抗生素(全身性) / 281
 - 1.4 抗菌药物(局部) / 291
 - 1.5 手术室环境 / 296
 - 1.6 手术技术 / 304
 - 1.7 假体因素 / 310
 - 1.8 术后相关问题 / 322
- 2 诊断 / 325
 - 2.1 定义 / 325
 - 2.2 流程 / 336
 - 2.3 实验室检查 / 349
 - 2.4 病原体分离(培养) / 358
 - 2.5 再植入 / 366
- 3 病原菌因素 / 379
- 4 真菌引起的假体周围感染 / 386
 - 诊断与治疗 / 386
- 5 治疗 / 392
 - 5.1 流程 / 392
 - 5.2 清创保留假体 / 397
 - 5.3 一期翻修术 / 422
 - 5.4 二期翻修术(占位器相关) / 428
 - 5.5 二期翻修 / 441
 - 5.6 手术技术 / 446
 - 5.7 假体因素 / 453
 - 5.8 挽救性手术 / 458
 - 5.9 抗微生物治疗 / 462
 - 5.10 抗微生物治疗(二期翻修) / 477
 - 5.11 抗生素抑制治疗 / 483
- 6 结局 / 486

第三部分 专家述评

- 1 “术前一术中一术后”三位一体,打好人工关节置换术后感染预防的主动仗——依据最新国际感染共识浅谈假体周围感染的预防 / 497
- 2 人工关节感染诊断的进展 / 501
- 3 假体周围感染诊疗中抗菌药物应用相关共识解读 / 507
- 4 保留假体清创 / 510
- 5 一期翻修治疗慢性假体周围感染的现状及展望 / 512
- 6 假体周围感染的治疗——二期翻修 / 514

第一部分

总 论

PART I GENERAL ASSEMBLY

1 预 防

1.1 与宿主相关的局部因素

Hao Shen, Peter Thomas, Qiaojie Wang

问题 1: 手术切口附近或远处存在皮损(如疔、擦伤、毛囊炎等)是否使患者罹患手术部位感染或假体周围感染(surgical site infection/periprosthetic joint infection, SSI/PJI)的风险增加? 如果是, 存在皮损的患者是否有必要在择期全关节置换术(total joint arthroplasty, TJA)前接受治疗?

建议: 切口附近或远处存在活动性皮肤感染, 可以使择期关节置换患者发生 SSI/PJI 的风险增加, 手术应当在这些感染得到治疗并消退后进行。针对湿疹或银屑病患者, 手术切口应尽可能避开湿疹或银屑病皮损部位。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 3%; 弃权: 2%。全体一致, 一致共识。

阐释

在择期 TJA 之前, 优化宿主状态可有效降低 SSI/PJI 的风险。

存在活动性感染

细菌感染。 对于全髋关节和膝关节置换术后的大多数 SSI 来说, 病原体来自患者皮肤的内源性菌群^[1,2]。虽然发病率还不明确, 但接受全髋关节和膝关节置换术的患者, 术前可以合并皮肤细菌感染, 如疔、毛囊炎或丹毒等。

根据一项国际调查, 在所有地区中, 毛囊炎最常由金黄色葡萄球菌引起^[3]。58% 毛囊炎/疔肿患者的鼻腔中携带金黄色葡萄球菌, 并且与慢性疔病有关^[4]。这些患者中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的患病率可能正在增加。在北美, 皮肤和皮下组织的 MRSA 感染率高达 36%^[3]。

丹毒主要影响 60~70 岁的成年患者, 即与接受全关节置换术相似的人群, 80% 以上的病例发生在下肢。它通常由皮肤屏障的破坏引起(如腿部溃疡、伤口、趾间擦烂、压疮), 也可出现在淋巴水肿、慢性水肿或局部外科手术中。丹毒最常见的致病菌是 A 组 β -溶血性链球菌, B 组、C 组或 G 组链球菌较少见, 葡萄球菌更少见^[5]。脓疱病由离散的化脓性病变组成, 几乎都由 β -溶血性链球菌或金黄色葡萄球菌引起。在欧洲, 脓疱病中金黄色葡萄球菌菌

株对夫西地酸的抵抗力逐年增加^[6]。MRSA 作为一种主要的医源性病原体, 也可能引起脓疱病^[7]。

由于这些细菌性皮肤感染的致病微生物也是择期 TJA 后 SSI/PJI 中常见的病原体^[8-11], 如果这些皮肤病变位于手术部位附近, SSI/PJI 的风险可能会增加。

这些细菌性皮肤感染也可能有一定的菌血症风险^[12]。虽然人们普遍认为远距离感染播种到手术部位也可能是 SSI 病原体的来源^[13], 但关于远距离皮肤感染对清洁切口 SSI 影响的文献很少。在一项回顾性研究中^[14], 2 349 名清洁切口患者中, 53 名远处皮肤感染患者的伤口感染率为 20.7%, 而另外 2 141 名无远处皮肤感染患者的伤口感染率为 6.9% ($P < 0.001$)。但该研究中的大多数手术都不是骨科手术。从理论上讲, 对于需要手术放置假体或其他植入物的患者来说, 假体为微生物的附着提供了连接点, 所以应当特别重视并避免远程播种^[15]。

真菌感染。 足部和腹股沟区域的皮肤癣菌病(即癣)不仅被细菌污染, 而且皲裂口还可以成为细菌的入口^[12,16]。如果这些癣位于手术切口附近, 则有污染切口组织的风险^[17]。真菌病原体导致 PJI 是一个罕见但十分具有挑战性的临床问题^[18]。因此, 无论它们在手术部位附近或是远离手术部位, 都应该在根除这些感染后进行择期 TJA。

应当特别注意痤疮杆菌(即痤疮丙酸杆菌)。这种微生物不仅存在于面部痤疮中, 还存在于躯干。富含皮脂腺的手术部位, 可能有痤疮丙酸杆菌感染的特殊风险^[19]。已

有报道表明,在肩关节置换术中,痤疮杆菌诱发假体周围关节感染的发生率较高^[20-22],并且常规的术前局部治疗并不足以减少痤疮杆菌的负荷^[23]。有新研究已证明,术前使用过氧化苯甲酰(寻常痤疮的局部治疗药物)可有效降低痤疮杆菌感染的风险^[24,25]。

皮肤疾病可潜在增强微生物负荷。目前还没有研究评估切口经过湿疹或银屑病病变时 SSI 的风险。有一些研究表明,与正常的皮肤相比银屑病斑块的细菌浓度增加,增加了感染风险^[26,27]。然而也有一些研究表明,这种关联并不存在^[28,29]。

特异性皮炎(atopic dermatitis)患者无论正常还是受累皮肤,细菌的定植水平平均较高^[30,31]。30 例特异性皮炎患者中有 19 例(63%)在正常皮肤中有金黄色葡萄球菌定植;25 例非特异性湿疹患者中有 6 例(24%)在正常皮肤中有金黄色葡萄球菌定植;而 30 例健康对照组中仅有 1 例(3%)有金黄色葡萄球菌定植($P < 0.05$)^[32]。这表明特异性皮炎患者的正常皮肤比健康患者的皮肤细菌定植更严重,即使切口位于正常皮肤,假体植入的感染风险仍然很高。Lim 等就曾经报道了 2 例远处特异性皮炎相关的 PJI^[33]。

金黄色葡萄球菌定植的程度还可取决于湿疹病变的严重程度和持续时间。特异性皮肤病患者的急性病变和慢性病变的定植率有显著差异,急性病变的定植率超过 70%,慢性病变的定植率约为 30%^[34,35]。

因此,活动性皮肤病的患者应该在手术前就诊皮肤科,尽可能在术前控制皮肤病变区域以减少细菌负荷,并尽可能避免手术切口通过湿疹或银屑病病变部位。

溃疡。静脉性腿部溃疡和糖尿病足溃疡处通常有细菌污染,可能成为细菌扩散的来源^[36,37]。一般认为皮肤溃疡(包括肿瘤)是 SSI 的重要危险因素^[38]。对于活动性溃疡(定义为皮肤屏障破坏,不包括浅表划痕)的患者不建议行择期关节置换术^[39]。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999; 27: 97-132; quiz 133-134; discussion 96.
- [2] Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP. Surgical considerations of endogenous infections—sources, types, and methods of control. *Surg Clin North Am.* 1968; 48: 227-240.
- [3] Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe; report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57: 7-13. doi: 10.1016/j.diagmi-cro.2006.05.009.
- [4] Durupt F, Mayor L, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Thomas L, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* toxins and nasal carriage in furuncles and impetigo. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 1161-1167. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08197.x.
- [5] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1373-1406. doi: 10.1086/497143.
- [6] O'Neill AJ, Larsen AR, Skov R, Henriksen AS, Chopra I. Characterization of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1505-1510. doi: 10.1128/JCM.01984-06.
- [7] Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006; 355: 666-674. doi: 10.1056/NEJMoa055356.
- [8] Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Dechan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3080-3087. doi: 10.1007/s00167-015-3539-2.
- [9] Hollyman RJ, Baker PN, Charlett A, Gould K, Dechan DJ. Analysis of causative microorganism in 248 primary hip arthroplasties revised for infection: a study using the NJR dataset. *Hip Int.* 2016; 26: 82-89.
- [10] Siu K, Ng F, Chan PK, Fu HC, Yan CH, Chiu KY. Bacteriology and risk factors associated with periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty: retrospective study of 2543 cases. *Hong Kong Med J.* 2018; 24: 152-157. doi: 10.12809/hkmj176885.
- [11] Siu K, Ng F, Chan PK, Fu HC, Yan CH, Chiu KY. Bacteriology and risk factors associated with periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty: retrospective study of 2543 cases. *Hong Kong Med J.* 2018; 24: 152-157. doi: 10.12809/hkmj176885.
- [12] Tay EY, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Clinical outcomes of bacteraemia in cellulitis of the leg. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 683-688. doi: 10.1111/ced.12366.
- [13] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 250-278; quiz 279-280. doi: 10.1086/501620.
- [14] James VR, Weigelt JA, Dryer D, Rodgers C. Effect of remote infections on clean wound infection rates. *Am J Infect Control.* 1986; 14: 64-67. doi: 10.1016/0196-6533(86)90057-X.
- [15] Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 200: 200-207.
- [16] Studer-Sachsenberg EM, Ruffieux P, Saurat JH. Cellulitis after hip surgery: long-term follow-up of seven cases. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 133-136.
- [17] Hsu AR, Hsu JW. Topical review: skin infections in the foot and ankle patient. *Foot Ankle Int.* 2012; 33: 612-619. doi: 10.3113/FAI.2012.0612.
- [18] Brown TS, Petis SM, Osmon DR, Mabry TM, Berry DJ, Hanssen AD, et al. Periprosthetic joint infection with fungal pathogens. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 2605-2612. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.003.
- [19] Bartsch S, Ascherman JA, Whittier S, Yao CA, Rohde C. The breast: a clean-contaminated surgical site. *Aesthet Surg J.* 2011; 31: 802-806. doi: 10.1177/1090820X11417428.
- [20] Hsu JE, Neradilek MB, Russ SM, Matsen FA. Preoperative skin cultures are predictive of Propionibacterium load in deep cultures obtained at revision shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27: 765-770. doi: 10.1016/j.jse.2018.01.021.
- [21] Falconer TM, Baba M, Kruse LM, Dorrestijn O, Donaldson MJ, Smith MM, et al. Contamination of the surgical field with propionibacterium acnes in primary shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1722-1728. doi: 10.2106/JBJS.15.01133.
- [22] Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 241-250. doi: 10.1016/j.medmal.2014.02.004.
- [23] Lee MJ, Pottinger PS, Butler-Wu S, Bumgarner RE, Russ SM, Matsen FA. Propionibacterium persists in the skin despite standard surgical preparation. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1447-1450. doi: 10.2106/JBJS.M.01474.
- [24] Dizay HH, Lau DG, Nottage WM. Benzoyl peroxide and clindamycin topical skin preparation decreases Propionibacterium acnes colonization in shoulder arthroscopy. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26: 1190-1195. doi: 10.1016/j.jse.2017.03.003.
- [25] Scheer VM, Bergman Jungström M, Lerm M, Serrander L, Kalén A. Topical benzoyl peroxide application on the shoulder reduces Propionibacterium acnes: a randomized study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018; 27: 957-961. doi: 10.1016/j.jse.2018.02.038.
- [26] Aly R, Maibach HE, Mandel A. Bacterial flora in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 603-606.
- [27] Drancourt M, Argenson JN, Tissot Dupont H, Aubaniac JM, Raoult D. Psoriasis is a risk factor for hip-prosthesis infection. *Eur J Epidemiol.* 1997; 13: 205-207.
- [28] Iofin I, Levine B, Badlani N, Klein GR, Jaffe WL. Psoriatic arthritis and arthroplasty: a review of the literature. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008; 66: 41-48.
- [29] Beyer CA, Hanssen AD, Lewallen DG, Pittelkow MR. Primary total knee arthroplasty in patients with psoriasis. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73: 258-259.
- [30] Goh CL, Wong JS, Giam YC. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients seen at the National Skin Centre, Singapore. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 653-657.
- [31] Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend W, Schopfer K. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica.* 1985; 170: 35-39.
- [32] Masenga J, Garbe C, Wagner J, Orfanos CE. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis and in nonatopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 1990;

- 29: 579-582.
- [33] Lim C, Tan K, Kagda F, Ang K. Implant infection caused by dermatitis: a report of two cases. *J Orthop Surg.* 2007; 15: 365-367. doi: 10.1177/230949900701500325.
- [34] Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2013; 25: 410-416. doi: 10.5021/ad.2013.25.4.410.
- [35] Błażewicz I, Jaśkiewicz M, Bauer M, Piechowicz L, Nowicki RJ, Kamysz W, et al. Decolonization of Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis: a reason for increasing resistance to antibiotics? *Postepy Dermatol Alergol.* 2017; 34: 553-560. doi: 10.5114/ada.2017.72461.
- [36] Jia L, Parker CN, Parker TJ, Kinnear EM, Derhy PH, Alvarado AM, et al. Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS One.* 2017; 12: e0177916. doi: 10.1371/journal.pone.0177916.
- [37] Bui UT, Edwards H, Finlayson K. Identifying risk factors associated with infection in patients with chronic leg ulcers. *Int Wound J.* 2018; 15: 283-290. doi: 10.1111/iwj.12867.
- [38] Penington A. Ulceration and antihypertensive use are risk factors for infection after skin lesion excision. *ANZ J Surg.* 2010; 80: 642-645. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05344.x.
- [39] International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. Musculoskeletal Infection Society — MSIS; 2013. <https://www.msis-na.org/internationalconsensus/> (accessed May 31, 2018).

Martin Clauss, Oscar Ares, Max Greenky

问题 2: 口腔卫生不良是否会导致继发 SSI/PJI? 如果是,改善口腔卫生状况是否可以减少 SSI/PJI 的风险?

建议: 接受关节置换术的患者口腔内病原菌通过血源性播散的情况很少见,但确实存在。口腔健康状况较差的患者接受关节置换后发生 SSI/PJI 的风险增高,因此口腔疾病或口腔卫生不良的患者应该在关节置换术前纠正口腔状况。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

瞬时菌血症可能出现在日常生活中,如刷牙、使用牙线或接受牙科相关操作后^[1-4]。瞬时菌血症造成血源性播散存在理论上的风险,并可能进一步播散至假体,造成继发 PJI。多项小规模的研究已发现,口腔菌落与 PJI 相关菌血症存在关联^[5-11]。

因此,过去,在关节置换术前,骨科医生建议对患者进行口腔状况的筛查。尽管存在这种理论上的风险,关于口腔病理学与牙科治疗的关系以及 PJI 的发展仍存在争议。已有几项大规模研究,但尚未确定牙科手术与 PJI 发展之间的关联。其中一个例子是一项前瞻性病例对照研究,该研究显示在 TJA 后接受牙科手术的患者中 PJI 的风险没有增加^[12]。此外,预防性应用抗生素并未降低 PJI 的风险^[12]。在 Skaar 等进行的另一项病例对照研究中,证明了牙科手术与随后的 PJI 发展之间没有关联。无论是接受高风险还是低风险手术,情况均如此^[13]。在国家卫生登记处进行的大型回顾性综述中,Kao 等确定了 57 066 例 TJA 后进行牙科手术的患者,他们将这些患者与 TJA 后未行牙科手术的患者进行了匹配,发现两组之间的 PJI 发生率无显著差异^[14]。2014 年,Lampley 等比较了手术前接受牙科筛查的 TJA 患者以及术前未接受牙科筛查的全/半髌关节置换术患者,发现两组间 PJI 的发展无显著差异^[15]。

尽管有上述证据,罕见的血行播散 PJI 仍然存在于一小部分患者中^[7,11]。在 Bartzokas 等的一项研究中,作者发现了 4 例口腔病原体与口腔卫生不良有关的 PJI 病例^[6]。牙科手术后菌血症的发生率高于口腔病理检查和口腔卫生不良的患者^[16,17]。鉴于该风险较小,一些研究试图确定 TJA

人群中的口腔病理学。在 Barrington 和 Barrington 2011 年的研究中,23%接受 TJA 后患者被发现患有口腔病理改变^[18]。然而,在 2014 年的一项研究中,Takarski 等在 TJA 前的筛查访问中,发现了 12%的患有口腔病理改变的患者。此外,作者使用多因素分析确定了口腔清洁度的 6 个风险因素,分别为使用镇静药物、吸烟、一年内未就诊牙科、拔牙史、高龄及每天使用牙线少于一次^[19]。

鉴于缺乏将口腔病理学/口腔手术与血行播散和随后的 PJI 发展联系起来的证据,目前较为合理的做法是仅对具有口腔病理学特定危险因素的高风险患者进行牙科筛查。虽然近来的研究发现了口腔病理学相关的风险因素,但仍需进一步研究确定哪些患者应在 TJA 前行牙科筛查。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Crasta K, Daly CG, Mitchell D, Curtis B, Stewart D, Heitz-Mayfield LJA. Bacteraemia due to dental flossing. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 323-332. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01372.x.
- [2] Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Ann Periodontol.* 1998; 3: 281-287. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.281.
- [3] Hartzell JD, Torres D, Kim P, Wortmann G. Incidence of bacteremia after routine tooth brushing. *Am J Med Sci.* 2005; 329: 178-180.
- [4] Mougcoot FKB, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections; tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 430-435. doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.009.
- [5] Bartz H, Nonnenmacher Cb, Bollmann C, Kuhl M, Zimmermann S, Heeg K, et al. *Micromonas* (Peptostreptococcus) *micros*; unusual case of prosthetic joint infection associated with dental procedures. *Int J Med Microbiol.* 2005; 294: 465-470.
- [6] Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ.* 1994; 309: 506-508.
- [7] LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 56-59.
- [8] Quénard F, Seng P, Lagier JC, Fenollar F, Stein A. Prosthetic joint infection caused by *Granulicatella adiacens*; a case series and review of

- literature. BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18: 276. doi: 10.1186/s12891-017-1630-1.
- [9] Rubin R, Salvati EA, Lewis R. Infected total hip replacement after dental procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1976; 41: 18-23.
- [10] Témoin S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE, et al. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. J Clin Rheumatol. 2012; 18: 117-121. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182500e95.
- [11] Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. Clin Orthop Relat Res. 1997; 164-172.
- [12] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection; a hospital-based prospective case-control study. Clin Infect Dis. 2010; 50: 8-16. doi: 10.1086/648676.
- [13] Skaar DD, O'Connor H, Hodges JS, Michalowicz BS. Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections; findings from the Medicare Current Beneficiary Survey. J Am Dent Assoc. 2011; 142: 1343-1351.
- [14] Kao FC, Hsu YC, Chen WH, Lin JN, Lo YY, Tu YK. Prosthetic joint infection following invasive dental procedures and antibiotic prophylaxis in patients with hip or knee arthroplasty. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017; 38: 154-161. doi: 10.1017/icc.2016.248.
- [15] Lampley A, Huang RC, Arnold WV, Parvizi J. Total joint arthroplasty: should patients have preoperative dental clearance? J Arthroplasty. 2014; 29: 1087-1090. doi: 10.1016/j.arth.2013.11.019.
- [16] Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006; 33: 401-407. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
- [17] Tomás I, Diz P, Tobias A, Scully C, Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. J Clin Periodontol. 2012; 39: 213-228. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x.
- [18] Barrington JW, Barrington TA. What is the true incidence of dental pathology in the total joint arthroplasty population? J Arthroplasty. 2011; 26: 88-91. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.036.
- [19] Tokarski AT, Patel RG, Parvizi J, Deirmengian GK. Dental clearance prior to elective arthroplasty may not be needed for everyone. J Arthroplasty. 2014; 29: 1729-1732. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.018.



William V. Arnold, Juan Ottolenghi, Mauro Belzino

问题 3: 在 TJA(髋关节/膝关节/肩关节/踝关节)之前是否应该常规获得口腔健康检查合格证明?

建议: 否。虽然已有研究报道了接受关节置换术的一部分患者有口腔疾病的存在,但没有前瞻性对照研究支持术前常规进行口腔健康检查可降低随后的 PJI 发生率。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 76%;反对: 17%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

已有证据表明口腔疾病与后续 SSI 和 PJI 风险之间的关系有限。众所周知,任何口腔治疗后,一过性细菌入血都很常见^[1-4],这也与日常生活中的口腔活动有关,如咀嚼、刷牙或使用牙线^[1,2]。即便如此,引起临床上重要细菌感染的菌种是未知的^[2]。

文献中有一些病例报告试图将 PJI 与口腔因素联系起来^[5-16]。这些病例报告记录了与近期牙科手术相关,可能由口腔菌群微生物导致的 PJI。由于存在逻辑上的关联,在关节成形术前先治疗口腔疾病,可能减少口腔菌群相关 PJI 的发生。虽然这是合乎逻辑的,但很少有已发表的文献支持这种做法。有两项研究记录了 12%~23% 计划接受髋关节或膝关节置换术的患者的口腔病理学结果^[17,18]。报道显示,30%~50% 的美国老年患者存在口腔病变^[2,17],23% 的成年人患有龋齿且未经治疗,某些群体的龋齿患病率更高,如老年人、吸烟者、长期饮用碳酸饮料者、糖尿病或风湿性疾病等慢性疾病患者,以及社会经济水平较低的患者^[17]。

有学者建议,需要获得口腔健康检查合格证明的人群可能仅限于通过术前问卷来确定的一小部分患者^[18]。美国骨科医师学会(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)和美国牙科协会(American Dental Association, ADA)在过去^[19-21]发表了许多关于接受关节置换术患者进行牙科手术前预防性使用抗生素的指南,但

很少有关于关节置换术前的口腔健康检查证明。只有一项研究比较了在关节置换术前接受口腔检查的患者群体中 PJI 的发生率与未接受口腔检查的患者群体中 PJI 的发生率^[22]。后一组患者不属于前瞻性匹配对照组,而是由非选择性关节置换术治疗的髋部骨折患者组成。这项研究的局限性不仅在于缺乏真正的对照组,而且患者数量相对较少。该研究的结论是关节置换术前的口腔健康检查并未使 PJI 显著降低。

在没有具体数据的支持情况下,我们认为关节成形术前的常规口腔健康检查不是强制性的。我们认为患有活动性口腔疾病或感染的患者可能具有更高的术后 SSI/PJI 风险,并且应尽可能识别这些患者。对于口腔中有活动性感染的患者,应该推迟选择性关节置换术,直至感染被清除。

(翁益生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection; a hospital-based prospective case-control study. Clin Infect Dis. 2010; 50: 8-16. doi: 10.1086/648676.
- [2] Young H, Hirsh J, Hammerberg EM, Price CS. Dental disease and periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg Am. 2014; 96: 162-168. doi: 10.2106/JBJS.L.01379.
- [3] Curry S, Phillips H. Joint arthroplasty, dental treatment, and antibiotics; a review. J Arthroplasty. 2002; 17: 111-113.
- [4] Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, Emmerson AM. Bacteremia in children following dental extraction. J Dent Res. 1990; 69: 1691-1695. doi: 10.1177/00220345900690101201.
- [5] Bartz H, Nonnenmacher Cb, Bollmann C, Kuhl M, Zimmermann S, Heeg K, et al. Micromonas (Peptostreptococcus) micros; unusual case of prosthetic joint infection associated with dental procedures. Int

- J Med Microbiol. 2005; 294: 465 - 470.
- [6] Steingruber I, Bach CM, Czermak B, Nogler M, Wimmer C. Infection of a total hip arthroplasty with *Prevotella loeschii*. Clin Orthop Relat Res. 2004; 222 - 224.
- [7] Jellicoe PA, Cohen A, Campbell P. Haemophilus parainfluenzae complicating total hip arthroplasty: a rapid failure. J Arthroplasty. 2002; 17: 114 - 116.
- [8] Pravda J, Habermann E. Hemophilus parainfluenzae complicating total knee arthroplasty. A case report. Clin Orthop Relat Res. 1989; 169 - 171.
- [9] Strazzeri JC, Anzel S. Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. Clin Orthop Relat Res. 1986; 128 - 131.
- [10] Kaar TK, Bogoch ER, Devlin HR. Acute metastatic infection of a revision total hip arthroplasty with oral bacteria after noninvasive dental treatment. J Arthroplasty. 2000; 15: 675 - 678. doi: 10.1054/arth.2000.4331.
- [11] LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81: 56 - 59.
- [12] Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. Clin Orthop Relat Res. 1997; 164 - 172.
- [13] Lindqvist C, Slätis P. Dental bacteremia — a neglected cause of arthroplasty infections? Three hip cases. Acta Orthop Scand. 1985; 56: 506 - 508.
- [14] Rees RT. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2000; 82: 307.
- [15] Rubin R, Salvati EA, Lewis R. Infected total hip replacement after dental procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1976; 41: 18 - 23.
- [16] Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. BMJ. 1994; 309: 506 - 508.
- [17] Barrington JW, Barrington TA. What is the true incidence of dental pathology in the total joint arthroplasty population? J Arthroplasty. 2011; 26: 88 - 91. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.036.
- [18] Tokarski AT, Patel RG, Parvizi J, Deirmengian GK. Dental clearance prior to elective arthroplasty may not be needed for everyone. J Arthroplasty. 2014; 29: 1729 - 1732. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.018.
- [19] American Dental Association, American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 895 - 899.
- [20] Watters W, Rethman MP, Hanson NB, Abt E, Anderson PA, Carroll KC, et al. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. J Am Acad Orthop Surg. 2013; 21: 180 - 189. doi: 10.5435/JAAOS-21-03-180.
- [21] American Academy of Orthopaedic Surgeons and American Dental Association. Appropriate use criteria for the management of patients with orthopaedic implants undergoing dental procedures. <http://www.aaos.org/poiudpauc>. 2016. Accessed Aug. 7, 2018.
- [22] Lampléy A, Huang RC, Arnold WV, Parvizi J. Total joint arthroplasty: should patients have preoperative dental clearance? J Arthroplasty. 2014; 29: 1087 - 1090. doi: 10.1016/j.arth.2013.11.019.

Filipenko Volodymyr, Max Greenky, Martinez Leibnitz

问题 4: 在骨科手术中使用导尿管是否会增加患者随后 SSI/PJI 的风险?

建议: 使用导尿管和 PJI 之间的直接关联仍然存在争议。然而,由于尿路感染(urinary tract infection, UTI)在一些研究中被认为是 PJI 的危险因素,所以我们建议间歇性导尿术用于术后尿潴留(postoperative urinary retention, POUR)的患者,如果使用留置导尿管,则在插入后 48 小时内拔除,以尽量减少 UTI 的风险。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 89%;反对: 6%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

常规使用导尿管与随后 PJI 的发展尚不清楚。使用留置导尿管或间歇性导尿术与 UTI 的发展有关^[1-4]。而 UTI 是 TJA 后脓毒症的主要原因之一^[5]。UTI 的风险与尿管的持续时间超过 48 小时直接相关^[3,6],这已经在 TJA 相关的文献中得到证实^[7,8]。

术后 UTI 与 PJI 之间的关联仍不清楚。虽然几项大规模研究未明确发现围术期 UTI 是 PJI 发展的危险因素^[9-11],但在其他研究中,术后 UTI 与 PJI 的发展有关^[12-15]。这种风险理论上是由于菌血症和病原体经血液播散到关节假体引起的^[16-20]。然而,这并未在文献^[21-24]中证实。

迄今为止,尚无研究确定导尿管与 SSI/PJI 之间存在直接关联。但考虑到导尿术和 UTI 的关系,以及一些研究中 UTI 和 PJI 之间的关联,应尽量减少膀胱导尿术。在最近一项对无留置尿管的 TJA 患者的研究中,使用全身麻醉或非阿片类药物局部麻醉时,POUR 的发生率低至 6.4%~9.7%^[2,25,26]。这说明超过 90% 的患者可能并不需要导尿。此外,在最近的一项前瞻性随机研究中,Huang 等在有留置尿管的患者中发现 UTI 的发生率高于无尿管

的患者^[2],该结果同时在另一项研究中得到了支持^[4]。虽然也有研究报道无论有无留置导尿管,患者的 UTI 发生率没有差异^[27-29],如果可能,接受 TJA 且 POUR 风险较低的患者不应常规放置导尿管,如果发生 POUR,应采用间歇性导尿术治疗。如果患者需要留置导尿管,应在 48 小时内拔除。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Donovan TL, Gordon RO, Nagel DA. Urinary infections in total hip arthroplasty. Influences of prophylactic cephalosporins and catheterization. J Bone Joint Surg Am. 1976; 58: 1134 - 1137.
- [2] Huang Z, Ma J, Shen B, Pei F. General anesthesia: to catheterize or not? A prospective randomized controlled study of patients undergoing total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2015; 30: 502 - 506. doi: 10.1016/j.arth.2014.09.028.
- [3] Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Am J Epidemiol. 1986; 124: 977 - 985.
- [4] van den Brand IC, Castelein RM. Total joint arthroplasty and incidence of postoperative bacteriuria with an indwelling catheter or intermittent catheterization with one-dose antibiotic prophylaxis: a prospective randomized trial. J Arthroplasty. 2001; 16: 850 - 855. doi: 10.1054/arth.2001.25547.
- [5] Bohl DD, Sershon RA, Fillingham YA, Della Valle CJ. Incidence, risk factors, and sources of sepsis following total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2016; 31: 2875 - 2879.e2. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.031.
- [6] Lo E, Nicolle L, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29 Suppl 1: S41 - S50. doi: 10.1086/591066.
- [7] Michelson JD, Lotke PA, Steinberg ME. Urinary-bladder management

- after total joint-replacement surgery. *N Engl J Med.* 1988; 319: 321 - 326. doi: 10.1056/NEJM198808113190601.
- [8] Pruzansky JS, Bronson MJ, Grelsamer RP, Strauss E, Moucha CS. Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 272 - 276. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.019.
- [9] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015; 89: 82 - 89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [10] Chen J, Cui Y, Li X, Miao X, Wen Z, Xue Y, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133: 675 - 687. doi: 10.1007/s00402-013-1723-8.
- [11] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 794 - 800. doi: 10.2106/JBJS.K.00072.
- [12] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8 - 16. doi: 10.1086/648676.
- [13] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [14] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 130 - 137. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [15] Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, Muytjens HL, Slooff TJ. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63: 665 - 671.
- [16] Cruess RL, Bickel WS, vonKessler KL. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 99 - 101.
- [17] D'Ambrosia RD, Shoji H, Heater R. Secondarily infected total joint replacements by hematogenous spread. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58: 450 - 453.
- [18] Ollivier BJ, Ellahee N, Logan K, Miller-Jones JCA, Allen PW. Asymptomatic urinary tract colonisation predisposes to superficial wound infection in elective orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2009; 33: 847 - 850. doi: 10.1007/s00264-008-0573-4.
- [19] Ritter MA, Fechtman RW. Urinary tract sequelae: possible influence on joint infections following total joint replacement. *Orthopedics.* 1987; 10: 467 - 469.
- [20] Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 41 - 47. doi: 10.1093/cid/ciu235.
- [21] Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1859 - 1867. doi: 10.1007/s11999-008-0614-8.
- [22] Dejmek M, Kučera T, Ryšková L, Čermáková E, Šponer P. [Bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during antimicrobial prophylaxis in patients with short-term urinary catheters-prospective randomised study in patients after joint replacement surgery]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2017; 84: 368 - 371.
- [23] Martínez-Vélez D, González-Fernández E, Esteban J, Cordero-Ampuero J. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in knee arthroplasty patients and subsequent risk of prosthesis infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016; 26: 209 - 214. doi: 10.1007/s00590-015-1720-4.
- [24] Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3822 - 3829. doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
- [25] Miller AG, McKenzie J, Greenky M, Shaw E, Gandhi K, Hozack WJ, et al. Spinal anesthesia: should everyone receive a urinary catheter?: a randomized, prospective study of patients undergoing total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1498 - 1503. doi: 10.2106/JBJS.K.01671.
- [26] Tischler EH, Restrepo C, Oh J, Matthews CN, Chen AF, Parvizi J. Urinary retention is rare after total joint arthroplasty when using opioid-free regional anesthesia. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 480 - 483. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.007.
- [27] Iorio R, Whang W, Healy WL, Patch DA, Najibi S, Appleby D. The utility of bladder catheterization in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 448 - 452.
- [28] Iorio R, Healy WL, Patch DA, Appleby D. The role of bladder catheterization in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 80 - 84.
- [29] Zhang W, Liu A, Hu D, Xue D, Li C, Zhang K, et al. Indwelling versus intermittent urinary catheterization following total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0130636. doi: 10.1371/journal.pone.0130636.

Ricardo Sousa, Young-Kyun Lee

问题 5: 是否应在择期 TJA 前常规进行尿液检查? 如果是, 在进行择期关节置换术之前无症状性菌尿的患者应该如何处理?

建议: 不应该。在择期 TJA 前, 不建议对无症状患者进行常规尿液检查。也没有证据表明术前治疗无症状性菌尿有任何益处。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 89%; 反对: 9%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

关于泌尿生殖道的细菌可能通过血源播散进入关节的关注一直存在, 早在 20 世纪 70 年代, 有一些病例报告^[1-3]和一项回顾性研究^[4]发现, PJI 患者和围术期 UTI 之间存在相关性。

目前, 似乎有广泛的证据支持围术期症状性 UTI 与 PJI 风险增加之间有明确的关系^[5-16]。在这种临床情况下, 普遍认为不仅应该治疗 UTI, 而且应该推迟手术。鉴于有些报道并没有证实这一发现^[17-20], 这种说法也存在一定的争议。然而, 这些数据不应盲目地应用于无症状性细菌尿 (asymptomatic bacteriuria, ASB) 中, 因为 UTI 与

ASB 是两种截然不同的情况。

尿液分析经常被用作诊断无症状患者 UTI 的筛查试验, 并且尿液异常通常被误解为 UTI 的明确证据^[21]。一些研究通过分析无症状患者的尿液进行筛查, 结果表明尿液分析异常和发生 PJI 的风险增加之间没有关系^[22-25]。

尿培养仍然是鉴别症状性 UTI 的金标准, 也可能是确定 ASB 最可靠的方法。有系统综述证实, 在择期 TJA 前筛查中 ASB 的患病率为 5%~19%^[23,25-29], 这也与先前一般人群中相似年龄组的 ASB 患病率的描述一致^[30,31]。

关于 ASB 和 PJI 之间可能的关联的结果较少且是矛盾的 (表 1-1-1)。Sousa 等进行了一项大型的 (约 2 500 名患者) 多中心研究^[29], 发现 ASB 患者 PJI 的风险在统计

表 1-1-1 无症状性菌尿和假体周围感染率的相关主要研究汇总表

作者,年	关节置换病例数	无症状性菌尿的定义	无 ASB 的患者		伴有 ASB 的患者		随访	主要结果
			病例数	感染(%)	病例数	感染(%)		
Glynn ^[26] (1984)	299	中段尿标本,大量细菌生长(>100 000)	242	0(0.0)	57	2(3.5)	3 个月	- 57 名患者中总计有 39 名在未接受抗生素治疗的情况下进行了手术 - 2 例感染病例 SSI 培养的细菌均为酿脓葡萄球菌(<i>Staphylococcus pyogenes</i>), 而此前尿液标本培养为大肠埃希菌(<i>Escherichia coli</i>)
Ritter ^[28] (1987)	364	清洁尿液标本,集落计数>100 000	329	2(0.6)	35	1(2.9)	最长 5 年	- 所有感染病例的致病菌均为葡萄球菌,包括术前尿培养为大肠埃希菌的病例
Cordero-Ampuero ^[23] (2013)	471	>100 000 CFU(只有 181/471 位尿常规检查异常的患者进一步进行了尿液培养检查)	425	12(2.8)	46	1(2.2)		- 伴有 ASB 的 46 位患者中有 26 位从手术当天开始接受了为期 7 天的针对性抗生素治疗 - 在所有感染病例中,关节内找到的细菌与术前尿培养发现的细菌都不相同
Sousa ^[29] (2014)	2 497	在没有 UTI 体征或症状的情况下,分离到 $\geq 10^5$ CFU/mL 的细菌	2 193	30(1.4)	303	13(4.3)	12 个月	- ASB 组的 PJI 发生率显著高于对照组(OR 3.23),但术中标本培养结果与术前尿培养结果不相关 - 术前针对 ASB 的治疗不影响 PJI 发生率,治疗组 PJI 发生率为 3.9%(6/154),未治疗组为 4.7%(7/149)
Martínez-Vélez ^[25] (2016)	215	>100 000 CFU(只有 89/215 位尿常规检查异常的患者进一步进行了尿液培养检查)	204	0(0.0)	11	1(9.1)	>48 个月	- 伴有 ASB 的 11 位患者中有 4 位从手术当天开始接受了为期 7 天的针对性抗生素治疗 - 感染病例的病原菌为表皮葡萄球菌,与术前尿培养的结果不同
García-Nuno ^[33] (2017)	148	在没有 UTI 体征或症状的情况下,分离到 $\geq 10^5$ CFU/mL 的细菌	121	2(1.6)	27	2(7.4)	N/R	- ASB 在认知功能障碍的患者中更为常见 - 有一例患者术中标本培养出来的细菌与术前尿培养相吻合,为铜绿假单胞菌(<i>P. aeruginosa</i>)
Honkanen ^[27] (2018)	20 226	所有的尿液培养阳性结果均被视为有意义	18 848	133(0.71)	1 378	7(0.51)	12 个月	- 术前阳性尿培养结果与 PJI 之间未发现存在显著相关性
Weale ^[39] (2018)	4 368	在没有 UTI 体征或症状的情况下,分离到 $\geq 10^5$ CFU/mL 的细菌	4 228	26(0.61)	140	7(5.0)	<0.001	最长 24 个月
总计	28 588		26 591	205(0.8)	1 997	34(1.7)	<0.000 1	

注: CFU, colony forming unit, 集落生成单位。

学上显著升高^[29]。最近一项类似的研究是在英国国家卫生系统内进行的,使用相同的无症状菌尿定义,发现了相同的统计学关联^[23]。另一项包括 5 542 例患者的研究中,1 174 例(21.2%)未进行术前尿培养。共有 4 368 例(78.8%)在术前 1 年内进行了尿培养,其中 140 例(3.2%)有 ASB。ASB 组的 PJI 感染率为 5%(7/140),显著高于非 ASB 组的 0.61%(26/4 228)和未经筛查的组中的 1.96%(23/1 174)($P < 0.001$)。研究还发现,尽管所有 ASB 患者术前都接受了治疗,由于革兰阴性菌,ASB 组的 PJI 比例较高(该差异无统计学意义)。尽管如此,7 例 PJI 患者的细菌分离株中只有 1 例与 ASB 细菌分离株具有相

同的微生物。

Ollivere 等^[32]也研究了无症状性尿路定植菌在选择性关节置换术中的影响,尽管关注的是 PJI 以外的其他结果。他们发现,38%(15/39)的术前 ASB 患者在术后表现出某种形式的伤口延迟愈合或浅表伤口感染,而另一组亚组只有 16%的患者(83/511)有相对显著增加的伤口并发症风险^[32]。另一方面,Honkanen 等^[27]最近的一项研究中,超过 20 000 名患者^[27]和其他几个较小的系列^[23,25,26,28,33]均未发现这种风险增加。对于这种潜在统计学关联的可能解释是,ASB 本身不是一个风险因素,而是代表着某种易感性的增加^[29,34]。

在解释这些系统评价的所有结果时,缺乏明确的因果关系。绝大多数 PJI 分离菌株与无症状性全关节置换术前的尿液中发现的菌株不同^[23,25-29,33]。这一发现有助于理解对 ASB 进行抗生素治疗不影响术后 PJI 的风险^[23,25-29,33]。治疗 ASB 似乎不仅不影响 PJI 风险,也不会阻止手术后症状性 UTI 的发生^[22,35](这可能是治疗的次要益处)。

根据目前推荐的 ASB 的治疗趋势,除外已证实有益的病例^[36],本篇作者认为,在全关节置换术之前,没有尿液筛查和治疗 ASB 的必要。此外,无症状性患者的尿液异常不应被视为延迟手术的指征。事实上最近的证据似乎证实了,在选择性全关节置换术之前对无症状性患者常规筛查尿液的临床效用有限。Bailin 等^[37]进行的一项自身前后对照研究分析了一项新方案,即减少抗生素在无症状性异常尿液中的使用。实施新方案后,术前和术后尿液异常的抗菌药物使用量显著减少,同时择期 TJA 后的 PJI 发生率在干预后期间或随后的几年内均未增加^[37]。Lamb 等^[38]所在医疗中心实施一项措施,不再常规处理骨科术前患者提交的尿液标本。之后进行了时间序列分析,评估这种变化对 PJI 发生率的影响。实施该措施之前筛选了 3 069 名患者,其中 352 名(11.5%)患有尿培养阳性,该 352 名患者中有 43 名(12.2%)接受了围术期抗生素治疗。政策实施干预后,术前 ASB 患者未接受围术期抗生素治疗。在基线期间,PJI 为 0.03%(3 523 例中的 1 例);在干预期间没有显著变化(0.2%,1 891 例中的 3 例),且没有 PJI 是由尿路病原体引起的^[38]。尽管如此,如果患者有尿路刺激症状,建议考虑进行尿液分析、白细胞(white blood cell, WBC)计数和尿培养等筛查试验。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Burton DS, Schurman DJ. Hematogenous infection in bilateral total hip arthroplasty. Case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1975; 57: 1004-1005.
- [2] Cruess RL, Bickel WS, vonKessler KL. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 99-101.
- [3] Hall AJ. Late infection about a total knee prosthesis. Report of a case secondary to urinary tract infection. *J Bone Joint Surg Br.* 1974; 56: 144-147.
- [4] Irvine R, Johnson BL, Amstutz HC. The relationship of genitourinary tract procedures and deep sepsis after total hip replacements. *Surg Gynecol Obstet.* 1974; 139: 701-706.
- [5] Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 3268-3277. doi: 10.1007/s11999-010-1411-8.
- [6] David TS, Vrahas MS. Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8: 66-74.
- [7] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [8] Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, Muyltjens HL, Slooff TJ. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63: 665-671.
- [9] Bozic KJ, Ong K, Lau E, Berry DJ, Vail TP, Kurtz SM, et al. Estimating risk in Medicare patients with THA: an electronic risk calculator for periprosthetic joint infection and mortality. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 574-583. doi: 10.1007/s11999-012-2605-z.
- [10] Bozic KJ, Lau E, Ong K, Chan V, Kurtz S, Vail TP, et al. Risk factors for early revision after primary total hip arthroplasty in Medicare patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 449-454. doi: 10.1007/s11999-013-3081-9.
- [11] Capdevila A, Navarro M, Bori G, Tornero E, Camacho P, Bosch J, et al. Incidence and risk factors for infection when teicoplanin is included for prophylaxis in patients with hip fracture. *Surg Infect (Larchmt).* 2016; 17: 381-384. doi: 10.1089/sur.2015.173.
- [12] Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2017; 14: 529-536. doi: 10.1111/iwj.12640.
- [13] Pepke W, Lehner B, Bekeredjian-Ding I, Egermann M. Haematogenous infection of a total knee arthroplasty with *Klebsiella pneumoniae*. *BMJ Case Rep.* 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-008588.
- [14] Poultsides LA, Triantafyllopoulos GK, Sakellariou VI, Memtsoudis SG, Sculco TP. Infection risk assessment in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2018; 42: 87-94. doi: 10.1007/s00264-017-3675-z.
- [15] Radtke K, Tetzlaff T, Vaske B, Ettinger M, Claaßen L, Flörkemeier T, et al. Arthroplasty-center related retrospective analysis of risk factors for periprosthetic joint infection after primary and after revision total hip arthroplasty. *Technol Health Care.* 2016; 24: 721-728. doi: 10.3233/THC-161158.
- [16] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 878-883.
- [17] Chen J, Cui Y, Li X, Miao X, Wen Z, Xue Y, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133: 675-687. doi: 10.1007/s00402-013-1723-8.
- [18] Park CH, Lee YK, Koo KH. Lower urinary tract infection and periprosthetic joint infection after elective primary total hip arthroplasty. *Hip Pelvis.* 2017; 29: 30-34. doi: 10.5371/hp.2017.29.1.30.
- [19] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015; 89: 82-89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [20] Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1859-1867. doi: 10.1007/s11999-008-0614-8.
- [21] Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol.* 2004; 4: 4. doi: 10.1186/1471-2490-4-4.
- [22] Bouvet C, Lübbecke A, Bandi C, Pagani L, Stern R, Hoffmeyer P, et al. Is there any benefit in pre-operative urinary analysis before elective total joint replacement? *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 390-394. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.26260.
- [23] Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3822-3829. doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
- [24] Gou W, Chen J, Jia Y, Wang Y. Preoperative asymptomatic leucocyturia and early prosthetic joint infections in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 473-476. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.028.
- [25] Martínez-Vélez D, González-Fernández E, Esteban J, Cordero-Ampuero J. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in knee arthroplasty patients and subsequent risk of prosthesis infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016; 26: 209-214. doi: 10.1007/s00590-015-1720-4.
- [26] Glynn MK, Sheehan JM. The significance of asymptomatic bacteriuria in patients undergoing hip/knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 151-154.
- [27] Honkanen M, Jämsen E, Karppinen M, Huttunen R, Huhtala H, Eskelinen A, et al. The impact of preoperative bacteriuria on the risk of periprosthetic joint infection after primary knee or hip replacement: a retrospective study with a 1-year follow up. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 376-380. doi: 10.1016/j.cmi.2017.07.022.
- [28] Ritter MA, Fechtman RW. Urinary tract sequelae: possible influence on joint infections following total joint replacement. *Orthopedics.* 1987; 10: 467-469.
- [29] Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 41-47. doi: 10.1093/cid/ciu235.
- [30] Juthani-Mehta M. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007; 23: 585-594. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.03.001.
- [31] Nordenstam G, Sundh V, Lincoln K, Svanborg A, Edén CS. Bacteriuria in representative population samples of persons aged 72-79 years. *Am J Epidemiol.* 1989; 130: 1176-1186.
- [32] Ollivier BJ, Ellahee N, Logan K, Miller-Jones JCA, Allen PW. Asymptomatic urinary tract colonisation predisposes to superficial wound infection in elective orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2009; 33: 847-850. doi: 10.1007/s00264-008-0573-4.
- [33] García-Nuño L, Villamil C, González-Cuevas A, Martí D, Capilla S, Vives MJ, et al. Usefulness of urinoculture to patients with dementia and femoral neck fracture at admission to hospital: preliminary results. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2017; 8: 10-13. doi: 10.1177/

- 2151458516681143.
- [34] Duncan RA. Prosthetic joint replacement: should orthopedists check urine because it's there? *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 48 - 50. doi: 10.1093/cid/ciu243.
- [35] Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD009534. doi: 10.1002/14651858.CD009534.pub2.
- [36] Köves B, Cai T, Veeratterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, et al. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72: 865 - 868. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
- [37] Bailin S, Noisieux N, Pottinger JM, Johannsson B, Halecm A, Johnson S, et al. Screening patients undergoing total hip or knee arthroplasty with perioperative urinalysis and the effect of a practice change on antimicrobial use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 281 - 286. doi: 10.1017/ice.2016.272.
- [38] Lamb MJ, Baillie L, Pajak D, Flynn J, Bansal V, Simor A, et al. Elimination of screening urine cultures prior to elective joint arthroplasty. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 806 - 809. doi: 10.1093/cid/ciw848.
- [39] Weale R, El-Bakri F, Saeed K. Pre-operative asymptomatic bacteriuria: a risk factor for prosthetic joint infection? *J Hosp Infect*. 2018 Apr 13. pii: S0195 - 6701(18)30223 - 8. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.011

Young-Kyun Lee, Bülent Atilla, Andrew Battenberg

问题 6: 在进行择期 TJA 术前,对于症状性 UTI 的患者应该如何处理?

建议: 在择期 TJA 前,应使用适当的抗生素治疗或根除术前症状性 UTI。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 2%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

关节置换术文献中,UTI 及症状性 UTI 与 SSI/PJI 的关系仍具有争议。鉴于 SSI/PJI 发生率以及术前症状性 UTI 的发生率相对较低,关于优化管理的证据有限。然而,由于 SSI/PJI 的后果严重,在骨科手术之前,应尽一切努力消除任何可能的感染源和病灶,包括 UTI。

围术期症状性 UTI 已被证明是 SSI/PJI 的危险因素^[1-3]。Pulido 等^[1]回顾了 9 245 例首次 TJA 患者的前瞻性数据库,发现术后 UTI 是 PJI 的诱发因素(*OR*: 5.45; *P*=0.04)。作者主张在进行 TJA 之前治疗且根除术前 UTI^[1]。Yassa 等^[2]回顾了 460 例股骨颈骨折的患者,其中 192 例接受了髋关节置换术,99 例患者(21.5%)术前合并 UTI,其中 13 例为慢性。所有 UTI 患者使用甲氧苄啶治疗,术后 460 例患者中有 57 例(12.4%)患有 SSI,这些患者术前 UTI 的比例明显较高(*RR*: 2.47)。因此作者得出结论,UTI 在股骨颈骨折患者中的患病率很高,并且是 SSI 的重要危险因素^[2]。Pokrzywa 等^[3]回顾了美国外科医师学会(American College of Surgeons, ACS)国家外科质量改进计划(National Surgical Quality Improvement Program, NSQIP)434 802 名普通外科患者数据库,发现术前 UTI 组感染的发生率(*OR* 1.515; 95% *CI* 1.000 ~ 2.296)和非感染性并发症的发生率均较高(*OR* 1.683; 95% *CI* 1.012 ~ 2.799)。作者建议在手术前治疗 UTI 并推迟手术,直至 UTI 根除^[3]。

现有的证据似乎表明,术前 UTI 患者经治疗与无 UTI 患者的 SSI/PJI 发生率相当,但这些研究证据强度不足。Garg 等^[4]回顾了 150 例初次 TJA 的患者,发现术前 UTI 治疗后的患者与无 UTI 的术后结果相似。Koulouvaris

等^[5]回顾性分析了 19 735 例 TJA 患者记录,其中 58 例术后伤口感染,并将其与 58 例对照患者匹配。在 SSI/PJI 的 58 例中,3 例术前 UTI,4 例术后 UTI,但只有 1 例 SSI/PJI 分离菌株与尿培养相同。在匹配的对照组中,8 例术前 UTI,1 例术后 UTI。作者得出结论,治疗后的 UTI (5~8 天治疗过程)与没有 UTI 的患者相比,术后感染的可能性更大。然而,鉴于 0.29% 的低感染率,该研究的可靠程度仅为 25%。Park 等^[6]回顾了 544 例初次接受 THA 的患者,其中 13 例患有症状性 UTI。UTI 患者从手术当天开始治疗,如果患者有发热症状或白细胞增多则推迟手术。实验组和对照组均无 SSI/PJI 病例,仅有 13 例 UTI 患者,研究可靠度不足^[6]。

据我们所知,没有研究报道择期 TJA 术前不治疗症状性 UTI。鉴于证据有限,对择期 TJA 术前管理症状性 UTI 的最佳建议是,在手术前彻底治疗和根除感染。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection, the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Yassa R, Khalfaoui MY, Veravalli K, Evans DA. Pre-operative urinary tract infection: is it a risk factor for early surgical site infection with hip fracture surgery? A retrospective analysis. *JRSM Open*. 2017; 8: 1 - 5. doi: 10.1177/2054270416675083.
- [3] Pokrzywa CJ, Papageorge CM, Kennedy GD. Preoperative urinary tract infection increases postoperative morbidity. *J Surg Res*. 2016; 205: 213 - 220. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.025.
- [4] Garg P, Patel R, Taraporvala F, Pispati A. Impact of urinary tract infection in primary joint replacement surgery. *SJAMS*. 2015; 3: 1612 - 1614.
- [5] Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1859 - 1867. doi: 10.1007/s11999-008-0614-8.
- [6] Park CH, Lee YK, Koo KH. Lower urinary tract infection and periprosthetic joint infection after elective primary total hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2017; 29: 30 - 34. doi: 10.5371/hp.2017.29.1.30.

问题 7: 术前 UTI(症状性和无症状性)是否会增加后续 SSI/PJI 的风险?

建议: 在手术前,必须使用适当的抗生素治疗症状性 UTI,而 ASB 不应治疗,因为它不会增加后续 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 96%;反对: 2%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

UTI 可以表现为发热、疼痛、白细胞升高和尿液中出现大量脓细胞,也可表现为无症状性菌血症,尿培养 $> 10^5$ CFU/mL(女性连续两个样本,男性一个样本)^[1]。UTI 和 PJI 之间的相关性在 20 世纪 70 年代的几个病例报告中首次被描述,但是缺乏支持这种相关性的证据。

据报道,接受关节置换术的女性患者术前 UTI 的患病率为 5.1%~36%^[2-10]。这些研究报道中的大部分均提示,无论患者是否有尿培养阳性,关节成形术后都具有相似的 PJI 发生率^[2-7,9,10]。另一方面,一项研究报道革兰阴性菌的 UTI 是 PJI 的危险因素。然而该结论可能有偏倚,因为插入导尿管是 PJI 的一个重要危险因素,研究未进行分层,且 PJI 分离出微生物与尿培养中的微生物不同^[8]。

PJI 的发生率为 0.3%~1%^[11,12],远距离播散占 PJI 的 10%~20%,由于远距离播散 UTI 估计占 13%的 PJI^[13]。通过计算,UTI 仅占总 PJI 的 0.01%~0.05%。ABU 的发生频率根据年龄、性别和人口特征不同变化很大。假设 ABU 的患病率为 5%,则需要大约 200 000 名 PJI 患者来确定 UTI 与 PJI 的因果关系,这样的研究几乎不可行。

尿培养是 UTI 最常用的诊断工具。然而,在尿液收集期间制备不充分、取样误差和污染的情况下,尿培养的诊断准确性降低,而且在诊断细菌计数的截止值上存在不一致, $>10^5$ CFU 或 $>10^3$ CFU(微生物)^[4,5]。由于诊断测试的异质性和 UTI 的不同诊断标准,很难收集整体数据,难以比较研究结果并得出令人信服的结论。

术前 UTI 作为潜在危险因素的证据

2003 年,美国泌尿外科协会(American Urology Association, AUA)和 AAOS 对 47 例和 200 例进行了病例对照研究,并共同确定尿路感染是 PJI 的一个重要危险因素^[14]。Luis 等对 9 245 例关节置换术患者进行了前瞻性回顾,并确定术前 UTI 是 PJI 的重要且可改变的危险因素,在术前进行 UTI 筛查和治疗^[11]。Yassa 等对 24 小时内接受紧急手术治疗股骨颈骨折的患者进行了回顾性队列分析,并检查了这些患者尿路相关 PJI 的患病率。在入选的 367 名患者中,57 名(12.4%)有 SSI,23 名(40%)患有术前 UTI。他们得出结论,术前 UTI 是 PJI 的重要危险

因素,应该治疗^[15]。

然而,Kuolovaris 等的一项研究审查了 19 735 例患者的医疗记录,并未发现术前 UTI 与 PJI 之间存在任何关系,58 例 PJI 患者中只有 1 例由于同一病原微生物引起 UTI 及 PJI。然而,这是一项证据强度不足的研究($\beta = 25\%$)。Garg 等的另一项研究显示,术前 UTI 在接受适当抗生素治疗后,与非 UTI 患者的术后结果相似^[16]。因此,在进行手术前必须治疗症状性 UTI。

术前 ASB 的证据

1984 年由 Glynn 等进行的队列研究中,尽管微生物与尿液培养有所不同,但 ASB 易导致浅表伤口感染^[3]。在另一项回顾性队列研究中,Ritter 等招募了 277 例接受关节置换术的患者,确定了 35 例术前 ASB。在随访期间(1~16 年不等),确诊了 3 例 PJI,但没有一例与术前 ASB 有关^[17]。Ollivere 等在对 600 名患者进行的前瞻性研究中发现,ASB 患者中 36%存在某种形式的延迟性伤口感染,而非 ASB 组则为 16%。因此他们得出结论,ASB 的患者应该被认为是术后伤口感染的高风险亚组,无论是否治疗^[18]。

一项对 441 例接受关节置换术的患者进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)发现 42 例无症状性菌尿患者。进一步将尿培养阳性的患者随机分配到治疗组(A 组)和未治疗组(B 组)。随访 3 个月后,A 组和 B 组各 6 例患者出现伤口感染,但没有一种病原微生物与尿培养相似。因此,无论是否给予治疗,在无症状菌尿患者中均未发现 PJI 的感染源^[2]。Sousa 等进行了一项多中心队列研究,在 2 497 例患者中发现 ASB 患病率为 12.1%,并且 ASB 组 PJI 发生率显著高于非 ASB 组(4.3% vs. 1.4%;OR 3.23;95%CI 1.67~6.27, $P = 0.001$)。此外,在 ASB 组中,治疗组(3.9%)和未治疗组(4.7%)之间 PJI 率无显著差异。他们得出结论,ASB 的术前治疗没有任何益处,并不推荐^[8]。Martinez 等、Gou 等和 Bouvet 等的其他研究也有类似的发现^[5,19,20]。欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)Mayne 和张等进行的系统评价和荟萃分析还得出结论,ASB 的检测和治疗对接受关节置换术的患者没有益处^[21-23]。

所有这些研究都提醒人们注意抗生素滥用的副作用,如耐药性、经济负担和潜在的过敏反应。在骨科医师、住院医师、术前门诊护士、感染控制专业人员、传染病医师和

微生物学家组成的多学科团队的帮助下进行的一项研究提示,应改变择期初次关节置换术(elective primary joint arthroplasty, EJA)术前尿培养筛查的政策。他们在3年期间共招募了5414名EJA的患者,其中3523人处于基线期,1893人处于干预期。在干预阶段并未发现PJI显著增加。此外,停止尿液筛查可以通过减少尿培养及ASB的抗生素使用,从而节约成本。有充分证据表明应该停止尿液筛查和治疗ASB,因为PJI的风险并不会增加^[24]。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 643 - 654. doi: 10.1086/427507.
- [2] Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3822 - 3829. doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
- [3] Glynn MK, Sheehan JM. The significance of asymptomatic bacteriuria in patients undergoing hip/knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 151 - 154.
- [4] Juthani-Mehta M. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007; 23: 585 - 594. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.03.001.
- [5] Martínez-Vélez D, González-Fernández E, Esteban J, Cordero-Ampuero J. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in knee arthroplasty patients and subsequent risk of prosthesis infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016; 26: 209 - 214. doi: 10.1007/s00590-015-1720-4.
- [6] Park CH, Lee YK, Koo KH. Lower urinary tract infection and periprosthetic joint infection after elective primary total hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2017; 29: 30 - 34. doi: 10.5371/hp.2017.29.1.30.
- [7] Singh H, Thomas S, Agarwal S, Arya SC, Srivastav S, Agarwal N. Total knee arthroplasty in women with asymptomatic urinary tract infection. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015; 23: 298 - 300. doi: 10.1177/230949901502300307.
- [8] Sousa R, Muñoz-Mahamad E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P, et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 41 - 47. doi: 10.1093/cid/ciu235.
- [9] Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, Muijtjens HL, Slooff TJ. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplasty. Prospective multicenter study of 362 knee and 2,651 hip operations. *Acta Orthop Scand*. 1992; 63: 665 - 671.
- [10] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of

- total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72: 878 - 883.
- [11] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [12] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 984 - 991. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017.
- [13] Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 131 - 142.
- [14] American Urological Association, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. *J Urol*. 2003; 169: 1796 - 1797. doi: 10.1097/01.ju.0000062420.06536.57.
- [15] Yassa RR, Khalfaoui MY, Veravalli K, Evans DA. Pre-operative urinary tract infection: is it a risk factor for early surgical site infection with hip fracture surgery? A retrospective analysis. *JRSM Open*. 2017; 8: 2054270416675083. doi: 10.1177/2054270416675083.
- [16] Koulouvaris P, Sculco P, Finerty E, Sculco T, Sharrock NE. Relationship between perioperative urinary tract infection and deep infection after joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1859 - 1867. doi: 10.1007/s11999-008-0614-8.
- [17] Ritter MA, Fechtman RW. Urinary tract sequelae: possible influence on joint infections following total joint replacement. *Orthopedics*. 1987; 10: 467 - 469.
- [18] Ollivere BJ, Ellahee N, Logan K, Miller-Jones JCA, Allen PW. Asymptomatic urinary tract colonisation predisposes to superficial wound infection in elective orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2009; 33: 847 - 850. doi: 10.1007/s00264-008-0573-4.
- [19] Gou W, Chen J, Jia Y, Wang Y. Preoperative asymptomatic leucocyturia and early prosthetic joint infections in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 473 - 476. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.028.
- [20] Bouvet C, Lübbecke A, Bandi C, Pagani L, Stern R, Hoffmeyer P, et al. Is there any benefit in pre-operative urinary analysis before elective total joint replacement? *Bone Joint J*. 2014; 96 - B: 390 - 394. doi: 10.1302/0301-620X.96B3.32620.
- [21] Köves B, Cai T, Vecraterapillay R, Pickard R, Seisen T, Lam TB, et al. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2017; 72: 865 - 868. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
- [22] Mayne AIW, Davies PSE, Simpson JM. Antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria prior to hip and knee arthroplasty: a systematic review of the literature. *Surgeon*. 2018; 16: 176 - 182. doi: 10.1016/j.surge.2017.08.007.
- [23] Zhang Q, Liu L, Sun W, Gao F, Cheng L, Li Z. Research progress of asymptomatic bacteriuria before arthroplasty: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e9810. doi: 10.1097/MD.00000000000009810.
- [24] Lamb MJ, Baillie L, Pajak D, Flynn J, Bansal V, Simor A, et al. Elimination of Screening Urine Cultures Prior to Elective Joint Arthroplasty. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 806 - 809. doi: 10.1093/cid/ciw848.



Marcelo Lizarraga Ferrand, Georgios Komnos, Sarango Jorge, Gino Naneti, Elias Luis, Miguel Egoavi

问题 8: 结肠造口术患者 SSI/PJI 的风险是否会增加?

建议: 目前文献中没有证据表明结肠造口术患者在关节置换术后 SSI/PJI 的风险是否会增加。但是我们建议,应当确保患者的结肠造口无渗漏且清洁以防止污染。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

有几种与 SSI/PJI 相关的风险因素, 如体重指数 (body mass index, BMI)、糖尿病 (diabetes mellitus, DM)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、抑郁症、长期使用皮质类固醇、低蛋白血症和既往关节手术史^[1-4]。此外有其他风险因素与 PJI 相关但不显著, 包括肝硬化、甲

状腺功能减退、尿路感染、非法应用药物和酒精滥用、痴呆、高胆固醇血症、高血压、缺血性心脏病、消化性溃疡病以及偏瘫或截瘫^[4]。

结肠造口术是将结肠的一部分转移到前腹壁的人造开口的外科手术。一般在急诊手术或择期手术中用于管理各种先天性和后天性疾病, 以及良性或恶性的胃肠道疾病。手术主要有两个目的: 结肠转移或减压^[5,6]。虽然它

是一种挽救生命的手术,但它的构建和逆转都具有很高的并发症和病死率^[7,8]。据报道,结肠造口术后的 SSI 是其

主要并发症之一^[5]。据报道,肠道疾病和手术与髋关节感染之间存在相关性。已有报道提示,炎症性肠病^[9]、憩室病^[10]和肠癌^[11]患者可有结肠-髋关节瘘。此外有单独的病例报告描述了全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)^[12]或 Girdlestone 切除关节置换术后形成结肠瘘管^[13]。Coelho-Prabhu 等^[14]在一项前瞻性、单中心的病例对照研究证实,在关节置换术患者中,食管、胃、十二指肠内镜活检与 PJI 风险增加相关(OR 3.95%CI 1.1~7)。

结肠造口术和关节置换术后 SSI/PJI 的潜在风险没有文献支持。现有数据表明,腹部周围的 SSI 是结肠造口术的风险因素。通过推测,我们认为有结肠造口且患有 SSI 的患者在选择性关节置换术后将有发展成 PJI 的风险。因此,在结肠造口周围有活动性感染的患者应延迟关节置换术。此外,必须确保患者的结肠造口在选择性关节置换术之前清洁、无渗漏且功能正常。如果是临时结肠造口术,则可以在逆转后进行选择性关节置换术。

(翁习生·译 曹力·审校)

参考文献:

[1] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint

- arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866.
- [2] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [3] Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients. *PLoS One*. 2014; 9: e95300. doi: 10.1371/journal.pone.0095300.
- [4] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2015; 89: 82 - 89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [5] Engida A, Ayeleign T, Mahteme B, Aida T, Abreham B. Types and indications of colostomy and determinants of outcomes of patients after surgery. *Ethiop J Health Sci*. 2016; 26: 117 - 120.
- [6] Wahl W, Hassdenteufel A, Hofer B, Junginger T. [Temporary colostomies after sigmoid colon and rectum interventions — are they still justified?]. *Langenbecks Arch Chir*. 1997; 382: 149 - 156.
- [7] Miles RM, Greene RS. Review of colostomy in a community hospital. *Am Surg*. 1983; 49: 182 - 186.
- [8] Mirelman D, Corman ML, Veidenheimer MC, Collier JA. Colostomies—indications and contraindications: Lahey Clinic experience, 1963 - 1974. *Dis Colon Rectum*. 1978; 21: 172 - 176.
- [9] Shreeve DR, Ormerod LP, Dunbar EM. Crohn's disease with fistulae involving joints. *J R Soc Med*. 1982; 75: 946 - 948.
- [10] Messieh M, Turner R, Bunch F, Camer S. Hip sepsis from retroperitoneal rupture of diverticular disease. *Orthop Rev*. 1993; 22: 597 - 599.
- [11] Tortolani PJ, Kaufman HS, Nahabedian MY, Frassica FJ. Pericapsular fistula of the hip after radiation therapy and resection of a rectal carcinoma. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 1596 - 1599.
- [12] Long SS, Tawa NE, Ayres DK, Abdeen A, Wu JS. Coloarticular fistula: A rare complication of revision total hip arthroplasty. *Radiol Case Rep*. 2011; 6: Article 533. doi: http://doi.org/10.2484/rcr.v6i3.533.
- [13] El-Daly I, Natarajan B, Rajakulendran K, Symons S. Colo-articular fistula following a Girdlestone resection arthroplasty. *J Surg Case Rep*. 2014; 2014: 5. doi: 10.1093/jscr/rju043.
- [14] Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR, et al. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. *Acta Orthop*. 2013; 84: 82 - 86. doi: 10.3109/17453674.2013.769079.

1.2 与宿主相关的一般因素

Setor Kunutsor, Richard Iorio, James E. Feng, Zlatan Cizmic

问题 1: 哪些可调节和不可调节的宿主因素可以导致 SSI/PJI 的风险增加?

建议: 可调节的宿主因素,如 BMI、吸烟、饮酒以及某些医学合并症,已被证明可增加 SSI/PJI 的风险。不可调节因素,如年龄增长、男性和黑种人也被证明会增加 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

TJA 后发生 SSI/PJI 的风险可能受到几个因素的影响,如患者的自身特点、手术干预和术后护理(表 1-1-2)。然而,患者或宿主相关因素,如社会人口统计学特征、BMI 以及既往病史和手术史对 SSI/PJI 的发生可能起到重要作用。除了年龄和性别等因素外,许多患者相关因素都是可调节的,这可用于识别 SSI/PJI 高风险的患者以及采取针对性的干预措施。文献中有大量研究评估了这

些潜在宿主因素与 SSI/PJI 发生风险之间的相关性。然而,由于文献报道结果的不一致,一些研究结果尚无定论。我们试图通过对文献进行全面的系统回顾来阐明证据。

关于年龄是否会增加 PJI 风险的证据尚不一致。Chen 等的荟萃分析表明,年龄与感染风险无关^[1]。在对 8 项研究的汇总分析中,年龄(作为持续暴露)与 PJI 的风险无关^[2]。然而,另外两项研究的结果表明,75 岁及以上的患者在初次 THA 后发生 SSI 的风险增加^[3,4]。

表 1-1-2 与 SSI/PJI 相关的危险因素总结

可调节的宿主因素	与 SSI/PJI 相关性证据有限的因素
<ul style="list-style-type: none"> • BMI -强 • 吸烟-强 • 摄入大量酒精(酒精成瘾)-强 • 低收入-强 • 营养不良(低白蛋白)-强 • DM 病史-强 • CVD 病史-中等 • CHF 病史-强 • 心律失常病史-强 • PVD 病史-强 • 慢性肺部疾病-强 • 慢性阻塞性肺疾病-强 • 肾脏疾病病史-强 • 肝脏疾病/肝硬化病史-强 • RA 病史-强 • 恶性肿瘤病史-强 • 骨坏死病史-强 • 抑郁症病史-强 • 静神经病病史-强 • HIV 感染/AIDS 病史-强 • 神经系统疾病(偏瘫或截瘫)-中等 • 皮质类固醇激素使用史-强 • 关节内皮质类固醇激素注射史-中等 • 既往关节手术病史-强 • 关节翻修手术-强 • 既往关节感染-中等 • 身体虚弱-中等 • 术前贫血-强 • ASA 分级>2 -强 • Charlson 合并症指数(高)-强 • 术前高血糖和高 HbA_{1c}-中等 • 同种异体输血-强 • 采用华法林或低分子量肝素预防血栓-中等 	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄(作为连续暴露变量)-有限 • 西班牙裔-有限 • 印第安人和爱斯基摩人种-有限 • 亚洲裔-有限 • 药物滥用史-有限 • 农村居住 vs. 非农村居住-有限 • 体重不足-有限 • 高血压病史-有限 • 骨关节炎病史-有限 • 创伤性关节炎病史-有限 • 低或高风险牙科手术-有限 • 尿路感染病史-有限 • 痴呆病史-有限 • 高胆固醇血症-有限 • 消化性溃疡-有限 • 瓣膜病-有限 • 转移性肿瘤-有限 • 凝血功能障碍病史-有限 • 静脉血栓栓塞症病史-有限 • 肺循环疾病-有限 • 甲状腺功能低下-有限 • 肝炎(乙型或丙型)-有限 • 电解质失衡-有限 • 自体血回输-有限
不可调节的宿主因素	
<ul style="list-style-type: none"> • 年龄(≥ 75 周岁)-中等 • 男性-强 • 黑种人-强 • TKA vs. THA -强 	

关于性别对 PJI 风险的影响,研究结果尚不一致。虽然一些研究表明男性在关节置换术后发生 PJI 的风险增加,但其他研究有不同结论。然而,新的证据更倾向于男性比女性更容易发生感染。在对 8 项研究的汇总分析中,Chen 等证实全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后男性感染的风险高于女性^[1]。最近 28 项研究的汇总多因素分析也证实了男性具有更高的感染风险^[2]。

汇总分析显示,黑种人(与白种人相比)PJI/SSI 的风险更高^[5-11]。然而,西班牙裔、印第安人、爱斯基摩人和亚洲人的证据尚不一致且不显著^[5-11]。

对比农村地区和非农村地区患者,一项研究报道显示农村地区人口 PJI 风险降低,而另一研究则提示风险增加^[12,13]。研究一致认为与 THA 相比,TKA 与 PJI/SSI 风险的增加具有相关性^[14-16]。

关于 BMI 与 SSI/PJI 风险增加之间具有相关性的结

论是一致的。在对 14 项研究的汇总分析中,Kerkhoffs 等报道与非肥胖患者相比,肥胖患者 TKA 术后感染的风险增加^[17]。Yuan 等报道,肥胖患者的 SSI 风险可以增加 2 倍^[18]。在最近的文献回顾中,一项包含 29 项研究的汇总分析提示,BMI 升高(超重和肥胖)与 SSI/PJI 的风险增加相关^[2]。该相关性与剂量-反应关系一致。一项研究对比体重过轻(BMI<18.5)与正常至超重患者 PJI 的关系,但未发现其与 PJI 具有相关性^[19]。

关于高血压病史与 PJI/SSI 风险之间相关性的证据尚不一致。对 6 项研究的汇总分析提示,缺乏两者相关的有效证据^[6,20-24]。

对 6 项研究的汇总分析显示,大量饮酒或酒精滥用与 TJA 后 PJI/SSI 风险增加有关^[5,6,20,23,25,26]。

一致的证据表明,低收入与 PJI/SSI 风险增加相关^[7,11,27]。5 项研究的汇总分析显示,营养不良(通过低血

清白蛋白测量)与 PJI/SSI 风险增加有关^[28-32]。

越来越多的文献表明,吸烟对预后具有负面作用。然而,关于 TJA 术后吸烟与 PJI 风险相关性的证据大多不一致。但是,在最近对 8 项研究进行的汇总分析中,与非吸烟者相比,吸烟患者的 PJI 风险增加^[2]。强有力的证据表明术前戒烟能够降低 50% 术后感染风险^[33]。

一致的证据表明,在接受手术的患者中,DM 与增加并发症风险相关。在 10 项回顾性研究的汇总分析中,Tsang 和 Gaston 发现 DM 可将择期 THA 术后 SSI 风险增加 2 倍^[34]。Yang 等在 8 项研究的汇总分析中表明,DM 的患病率与择期初次 TKA 术后深部感染的风险增加有关^[35]。另一项关于 8 项研究的汇总分析中,Zhu 等证实 DM 可增加 TJA 术后 PJI 的风险^[36]。在最新的 29 项研究的汇总分析中,DM 与 PJI 风险增加具有相关性^[2]。

对 7 项研究的汇总分析报道了心血管疾病史和 TJA 术后 PJI/SSI 风险之间关联性的不一致结果^[20,23,37-42]。在评估充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)和心律失常作为危险因素的分析中,证实了其感染存在显著关联^[5,6,20,23,43]。6 项研究的汇总分析表明,外周血管疾病(peripheral vascular disease, PVD)史与 PJI/SSI 风险增加有关^[5,6,20,23,43,44]。

通过对慢性肺病与 PJI 风险相关性的 4 项研究进行汇总分析,结果显示没有明显的关联证据^[5,20,23,43]。然而,其中 3 项研究具有一致的重要关联性。在 4 项研究的汇总分析中,慢性阻塞性肺疾病与 PJI/SSI 风险增加相关^[9,16,22,45]。

在 8 项研究的汇总分析中,肾脏疾病与 PJI/SSI 风险增加显著相关^[5,6,20,23,43,46-48]。肝病或肝硬化的病史与 PJI/SSI 风险增加相关^[5,6,20,23,43,44,48]。然而,乙型肝炎或丙型肝炎感染病史与 PJI/SSI 风险增加无关^[16,44,48]。

对 7 项研究的汇总分析显示,RA 能够增加 TKA 后 PJI 风险^[1]。在另一项 7 项研究的汇总分析中,Zhu 等证实 RA 与 PJI 风险增加相关^[36]。最新的对于 13 项研究进行的汇总分析证实了越来越多的证据^[2]。

在 7 项研究的汇总分析中,癌症或恶性肿瘤病史与关节置换术后 PJI/SSI 风险增加相关^[5,6,16,20,23,28,49]。然而,关于转移性肿瘤与 PJI/SSI 风险之间相关性的证据有限且不一致^[6,20,23,43]。

对于具有不同结果的 4 项研究进行汇总分析,凝血功能障碍病史与 PJI/SSI 无关^[5,6,20,23]。虽然一项研究报道了静脉血栓栓塞与 PJI 之间存在关联的证据,但该研究基于单因素分析^[15]。

对 3 项研究进行汇总分析,骨坏死病史可增加 PJI/SSI 的风险^[10,19,50]。

有证据表明抑郁症和精神病史可增加 TJA 后 PJI 的风险^[6,20,23]。

一项汇总分析提出艾滋病病毒/艾滋病感染史与 PJI/SSI 风险增加具有相关性^[6,43,44,51]。

针对结果不一致的 4 项研究进行汇总分析显示,神经系统疾病(如偏瘫/截瘫)的病史可以增加 PJI/SSI 的风险^[5,20,23]。

先前对 4 项研究的荟萃分析表明,类固醇治疗史与 TKA 术后 PJI 风险增加相关^[1]。Zhu 等也通过 5 项研究的汇总分析证实类固醇治疗可增加 TJA 后 PJI 的风险^[36]。在最近对 10 项研究的汇总分析中,研究结果与先前证据一致^[2]。关于骨关节炎患者关节腔内注射皮质类固醇激素是否增加关节置换术后感染风险的文献尚缺乏一致性和说服力。在之前的 9 项系统研究中,Pereira 等没有发现明显的证据支持两者存在相关性。在最近的一项荟萃分析中,关节腔内皮质类固醇注射与 PJI 风险增加无统计学意义^[2]。然而,通过对 5 项研究可用数据进行汇总分析,最新的证据表明两者之间存在显著关联。证据等级中等。

在对 5 项研究的汇总分析中,既往关节手术史(与没有关节手术史相比)可增加大约 3 倍 PJI 风险^[2]。与初次关节置换术相比,5 项研究的汇总分析表明关节翻修手术与 PJI 风险增加具有相关性^[2]。两项研究报告,既往关节感染病史与 PJI 风险增加相关,但研究结果基于单因素分析^[45,52]。

一项高质量的研究表明与非体弱患者相比,体弱患者可增加 PJI 的风险^[12]。

一致证据表明,术前贫血与 TJA 术后 PJI/SSI 风险增加相关^[20,23,43,53]。

美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)等级 >2 可增加 PJI/SSI 的风险,该结论在所有研究中是一致的^[3,9,10,15,19,54]。

虽然暴露因素无法比较,因此无法进行汇总分析,但一致证据表明较高的 Charlson 合并症指数与 PJI/SSI 风险增加具有相关性^[7,8,11]。

来自 7 项研究的汇总证据显示,骨关节炎与关节置换术后 PJI 的风险无显著相关性^[10,19,25,50,55-57]。

通过针对 3 项研究的汇总分析证实,没有证据表明创伤后关节炎与 PJI/SSI 风险之间存在相关性^[10,19,57]。

在评估牙科手术与 PJI 风险相关性的两项研究中,没有证据表明 PJI 与牙科手术存在任何显著关联^[13,58]。

在所有研究调查中,没有证据表明 UTI 与 PJI/SSI 风险之间存在相关性^[20,23,38]。痴呆与 PJI/SSI 之间也同样没有相关性^[16,20,23]。

尚没有研究提出证据证实高胆固醇血症以及消化性溃疡疾病与 PJI 风险之间存在关联^[6,20,23]。

关于瓣膜病与 PJI/SSI 风险之间相关性的证据有限且不一致^[5,6,20,23]。在汇总分析中,没有显著证据表明 PJI/SSI 与肺循环障碍病史^[5,20,23,43]、甲状腺功能减退史^[6,20,23,59]及药物滥用史^[6,20,23]相关。

没有显著证据表明电解质失衡与 PJI/SSI 风险之间存在关联^[6,60]。关于术前高血糖和高 HbA_{1c} 水平与 PJI/

SSI 风险之间相关性的证据大多不一致,且因为暴露因素无法比较而不能行汇总分析^[14,61-64],但证据表明这些因素可能与增加风险相关。

接受同种异体输血的患者可增加 SSI/PJI 的风险^[15,43,65-67],然而,关于自体血回输的证据有限^[43]。应用华法林或低分子量肝素预防静脉血栓栓塞与 PJI 风险增加相关^[68,69]。

检索策略

数据来源。Medline、Embase、Web of Science、Cochrane 图书馆和相关研究的参考文献从最初到 2018 年 2 月 15 日。

筛选标准。纳入研究的是纵向研究(观察性研究和 RCT),这些研究评估了在骨科手术患者中,患者相关因素与 SSI/PJI 风险之间的相关性。

回顾方法。应用 95%CI 的相对风险(relative risk, RR)作为各研究之间关联分析的概括性度量。采用随机效应模型对 95%CI 的研究特异性 RR 进行荟萃分析。

结果。在 7 177 个可能相关的引文中,101 个研究最终被纳入本次回顾。没有与回顾主题相关的 RCT 研究。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Chen J, Cui Y, Li X, Miao X, Wen Z, Xue Y, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133: 675-687. doi: 10.1007/s00402-013-1723-8.
- [2] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11: e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866.
- [3] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 844-850. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15121.
- [4] Geubbels ELPE, Grobbee DE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Wille JC, de Boer AS. Improved risk adjustment for comparison of surgical site infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1330-1339. doi: 10.1086/509841.
- [5] Poultsides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu YL, Sculco TP, Memsoudis SG. In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty — incidence and risk factors. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 385-389. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.027.
- [6] Tan TL, Rajeswaran H, Haddad S, Shahi A, Parvizi J. Increased risk of periprosthetic joint infections in patients with hypothyroidism undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 868-871. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.028.
- [7] Soohoo NF, Farnig E, Lieberman JR, Chambers L, Zingmond DS. Factors that predict short-term complication rates after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2363-2371. doi: 10.1007/s11999-010-1354-0.
- [8] SoofHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 480-485. doi: 10.2106/JBJS.E.00629.
- [9] Ibrahim SA, Stone RA, Han X, Cohen P, Fine MJ, Henderson WG, et al. Racial/ethnic differences in surgical outcomes in veterans following knee or hip arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3143-3151. doi: 10.1002/art.21304.
- [10] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56, 216 knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 775-782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [11] Mahomed NN, Barrett JA, Katz JN, Phillips CB, Losina E, Lew RA, et al. Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 27-32.
- [12] Ravi B, Jenkinson R, Austin PC, Croxford R, Wasserstein D, Escott B, et al. Relation between surgeon volume and risk of complications after total hip arthroplasty: propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2014; 348: g3284.
- [13] Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee

- arthroplasty in Chinese patients. *PLoS One.* 2014; 9: e95300. doi: 10.1371/journal.pone.0095300.
- [14] Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is hemoglobin A1c or perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection or death following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1197-1202. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.040.
- [15] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [16] Everhart JS, Andridge RR, Scharshmidt TJ, Mayerson JL, Glassman AH, Lemeshow S. Development and validation of a preoperative surgical site infection risk score for primary or revision knee and hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1522-1532. doi: 10.2106/JBJS.15.00988.
- [17] Kerkhoffs GM, Servien E, Dunn W, Dahm D, Bramer JA, Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1839-1844. doi: 10.2106/JBJS.K.00820.
- [18] Yuan K, Chen HL. Obesity and surgical site infections risk in orthopedics: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2013; 11: 383-388. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.02.018.
- [19] Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30, 491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1330-1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184.
- [20] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 794-800. doi: 10.2106/JBJS.K.00072.
- [21] Gou W, Chen J, Jia Y, Wang Y. Preoperative asymptomatic leucocyturia and early prosthetic joint infections in patients undergoing joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 473-476. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.028.
- [22] Bohl DD, Sershon RA, Fillingham YA, Della Valle CJ. Incidence, risk factors, and sources of sepsis following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2875-2879.e2. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.031.
- [23] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 130-137. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [24] Pasticci MB, Mancini G, Lapalorcia LM, Morosi S, Palladino N, Zucchini M, et al. Prosthetic infections following total knee arthroplasty: a six-year prospective study (1997-2002). *J Orthop Traumatol.* 2007; 8: 25-28. doi: 10.1007/s10195-007-0157-x.
- [25] Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 3268-3277. doi: 10.1007/s11999-010-1411-8.
- [26] Rotevatn TA, Bøggild H, Olesen CR, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Jensen PF, et al. Alcohol consumption and the risk of postoperative mortality and morbidity after primary hip or knee arthroplasty — a register-based cohort study. *PLoS One.* 2017; 12: e0173083. doi: 10.1371/journal.pone.0173083.
- [27] Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 52-56. doi: 10.1007/s11999-009-1013-5.
- [28] Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247-1254.
- [29] Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 175-182. doi: 10.1007/s11999-014-3685-8.
- [30] Morey VM, Song YD, Whang JS, Kang YG, Kim TK. Can serum albumin level and total lymphocyte count be surrogates for malnutrition to predict wound complications after total knee arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1317-1321. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.004.
- [31] Walls JD, Abraham D, Nelson CL, Kamath AF, Elkassabany NM, Liu J. Hypoalbuminemia more than morbid obesity is an independent predictor of complications after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2290-2295. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.003.
- [32] Nelson CL, Elkassabany NM, Kamath AF, Liu J. Low albumin levels, more than morbid obesity, are associated with complications after TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3163-3172. doi: 10.1007/s11999-015-4333-7.
- [33] Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012; 147: 373-383. doi: 10.1001/archsurg.2012.5.
- [34] Tsang ST, Gaston P. Adverse peri-operative outcomes following elective total hip replacement in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 1474-1479. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.31716.

- [35] Yang Z, Liu H, Xie X, Tan Z, Qin T, Kang P. The influence of diabetes mellitus on the post-operative outcome of elective primary total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2014; 96 - B: 1637 - 1643. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B12.34378.
- [36] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015; 89: 82 - 89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [37] Dowsey MM, Choong PFM. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1577 - 1581. doi: 10.1007/s11999 - 008 - 0551 - 6.
- [38] Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 651 - 656. doi: 10.1016/j.arth.2006.09.002.
- [39] Dowsey MM, Choong PF. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 153 - 158. doi: 10.1007/s11999 - 007 - 0016 - 3.
- [40] Choong PF, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen. *Acta Orthop.* 2007; 78: 755 - 765. doi: 10.1080/17453670710014527.
- [41] Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzhaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, et al. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39: 890 - 895. doi: 10.1080/00365540701387056.
- [42] Bozic KJ, Lau E, Ong K, Chan V, Kurtz S, Vail TP, et al. Risk factors for early revision after primary total hip arthroplasty in Medicare patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 449 - 454. doi: 10.1007/s11999 - 013 - 3081 - 9.
- [43] Schairer WW, Nwachukwu BU, Mayman DJ, Lyman S, Jerabek SA. Preoperative hip injections increase the rate of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 166 - 169.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.008.
- [44] Jiang SL, Schairer WW, Bozic KJ. Increased rates of periprosthetic joint infection in patients with cirrhosis undergoing total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 2483 - 2491. doi: 10.1007/s11999 - 014 - 3593 - y.
- [45] Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 281 - 288. doi: 10.1136/annrheumdis - 2017 - 212339.
- [46] McCleery MA, Leach WJ, Norwood T. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92: 1535 - 1539. doi: 10.1302/0301 - 620X.92B11.23870.
- [47] Erkokcak OF, Yoo JY, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Incidence of infection and in-hospital mortality in patients with chronic renal failure after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2437 - 2441. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.031.
- [48] Kuo SJ, Huang PH, Chang CC, Kuo FC, Wu CT, Hsu HC, et al. Hepatitis B virus infection is a risk factor for periprosthetic joint infection among males after total knee arthroplasty: a Taiwanese population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3806. doi: 10.1097/MD.0000000000003806.
- [49] Aslam S, Reitman C, Darouiche RO. Risk factors for subsequent diagnosis of prosthetic joint infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 298 - 301. doi: 10.1086/650756.
- [50] Singh JA, Chen J, Inacio MC, Namba RS, Paxton EW. An underlying diagnosis of osteonecrosis of bone is associated with worse outcomes than osteoarthritis after total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18: 8. doi: 10.1186/s12891 - 016 - 1385 - 0.
- [51] Bala A, Penrose CT, Visgauss JD, Seyler TM, Randell TR, Bolognesi MP, et al. Total shoulder arthroplasty in patients with HIV infection: complications, comorbidities, and trends. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016; 25: 1971 - 1979. doi: 10.1016/j.jse.2016.02.033.
- [52] Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1713 - 1720. doi: 10.1002/art.24060.
- [53] Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2695 - 2701. doi: 10.1007/s11999 - 012 - 2435 - z.
- [54] Maoz G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, et al. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 453 - 459. doi: 10.1007/s11999 - 014 - 3780 - x.
- [55] Chesney D, Sales J, Elton R, Brenkel IJ. Infection after knee arthroplasty a prospective study of 1509 cases. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 355 - 359. doi: 10.1016/j.arth.2007.05.052.
- [56] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 878 - 883.
- [57] Kessler B, Sendi P, Graber P, Knupp M, Zwicky L, Hintermann B, et al. Risk factors for periprosthetic ankle joint infection: a case-control study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1871 - 1876. doi: 10.2106/JBJS.K.00593.
- [58] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8 - 16. doi: 10.1086/648676.
- [59] Buller LT, Rosas S, Sabeh KG, Roche MW, McLawhorn AS, Barsom WK. Hypothyroidism Increases 90-day complications and costs following primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1003 - 1007. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.053.
- [60] Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Schweizer ML, Callaghan JJ. The incidence of and risk factors for 30-day surgical site infections following primary and revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 47 - 50. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.063.
- [61] Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 196 - 201. doi: 10.1016/j.ejim.2010.02.006.
- [62] Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: e101. doi: 10.2106/JBJS.J.01935.
- [63] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Is there a threshold value of hemoglobin A1c that predicts risk of infection following primary total hip arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S236 - S240. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.022.
- [64] Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 439 - 443. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.009.
- [65] Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 130 - 135. doi: 10.1111/1469 - 0691.12209.
- [66] Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion* 2005; 45: 103 - 110. doi: 10.1111/j.1537 - 2995.2005.04149.x.
- [67] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 279 - 284. doi: 10.2106/JBJS.L.01041.
- [68] Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin is as effective as and safer than warfarin for patients at higher risk of venous thromboembolism undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 83 - 86. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.074.
- [69] Ascensio A, Ramos A, Muñoz E, Vilanova JL, Torrijos P, García FJ. Preoperative low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in patients at risk for prosthetic infection after knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 903 - 909. doi: 10.1086/505451.

Christopher E. Pelt, Li Cao, Lidong Wu, Laura Certain, Michael B. Anderson, Jeremy M. Gilliland

问题 2: 是否有遗传因素使患者易于发生 SSI/PJI 或者预测 SSI/PJI 治疗的成功率?

建议: 证据表明潜在的遗传倾向是可能的,但缺乏明确的证据支持 TJA 后 SSI/PJI 有特定遗传危险因素。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 2%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

据推测,由于患者具有不同遗传特征,个体可能发生 SSI 和 PJI 的易感因素。这种情况可能是由编码各种蛋白质的基因多态性、受体细胞内信号介质、细胞因子和对宿主免疫系统功能至关重要的酶引起的。

为了允许在高风险患者中进行早期靶向预防,目前已开发风险计算器来识别 TJA 后更易发生感染的高风险患者。然而,这些评分系统在准确识别高风险个体的能力局限,且只有极少数系统已得到外部验证^[1,2]。Kunutsor 等研究表明,他们回顾的风险评分均未进行后续的影响研究,以明确其在临床决策中的效用^[2]。因此,需要其他早期识别的方法以影响临床决策。

遗传易感性测试作为一种识别感染高风险患者的手段^[3],尤其是对于 PJI^[4],已引起人们的广泛关注。但是,这样的测试尚未进一步开发和应用于关节置换领域。在评估对分枝杆菌感染的免疫反应时,Blischak 等报道了固有免疫系统可能在细菌感染中发挥作用^[5]。通过评估行多次 TJA 的患者,Bedair 等提出由于亚临床免疫缺陷,部分患者可能面临更大的感染风险^[6]。2013 年, Lee 等通过大规模人群研究,报道了 SSI 的家族易感性,包括但不限于 PJI^[7]。同样,安德森等证实了发生 PJI 的 TJA 患者具有家族聚集性^[8]。在发生 PJI 的患者亲属中,TJA 术后 PJI 的风险增加^[8]。这些家庭的感染率为 9%~17%,而患者亲属中没有发生 PJI 的感染率约为 2.3%。鉴于目前的文献,PJI 具有遗传风险似乎是合理的。

关于特定的遗传因素,最近研究表明与甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)相关的遗传变异可能增加一般人群^[9,10]和 PJI 人群的感染风险^[11,12]。Burgner 等也报道了文献中明确的几种可能与固有免疫相关的候选基因^[3]。例如,他们注意到 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)基因、*TLR2* 和 *TLR4* 与细菌感染的相关性^[3]。Sutherland 等对具有感染证据且收入重症监护治疗病房的患者进行遗传学关联研究^[13]。最终他们报道 *CD14*、*MBL* 和 *TLR2* 多态性与重症患者的感染率升高相关。然而,其他研究表明 *CD14* 多态性与感染发生率无关^[14]。但 Agnese 等将 *TLR4* 突变与细菌感染的发生率增加相关^[14]。除 *MBL* 突变外,据文献报道 *CD14*、*TLR2* 和 *TLR4* 与 PJI 感染无关^[15]。此外,最近关于 PJI 遗传易感性的系统回顾研究指出,尽管存在证据支持遗传因素在 PJI 中的作用,但鉴于现有文献中可获得的数据相对较少,无法得出明确的结论^[15]。

总之,尽管有证据表明存在感染相关的遗传风险,但缺乏有力的研究证据支持感染的遗传风险因素。仍需额外的证据,以便明确遗传风险因素并识别具有更高感染风险的患者。这些研究可能有助于我们理解 SSI/PJI 的发病机制。

鉴于证据表明 SSI/PJI 的遗传易感性,遗传因素在感

染治疗的结果中发挥作用似乎是合理的。关于预测细菌和真菌感染治疗结果的早期研究并不令人鼓舞,且依赖于药敏试验^[16-20]。可用于预测治疗效果的临床和遗传风险因素已在各种疾病中被报道^[3,21-23]。此外,最新研究评估了肝炎和人类免疫缺陷病毒感染患者的治疗效果,结果表明治疗前遗传标记可以增加对患者抗病毒治疗疗效的理解^[24-28]。然而,关于宿主遗传因素预测手术部位或 PJI 治疗结果能力的证据很少。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Wingert NC, Gotoff J, Parrilla E, Gotoff R, Hou L, Ghanem E. The ACS NSQIP risk calculator is a fair predictor of acute periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1643-1648. doi: 10.1007/s11999-016-4717-3.
- [2] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Systematic review of risk prediction scores for surgical site infection or periprosthetic joint infection following joint arthroplasty. *Epidemiol Infect.* 2017; 145: 1738-1749. doi: 10.1017/S0950268817000486.
- [3] Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases; big is beautiful, but will bigger be even better? *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 653-663. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70601-6.
- [4] Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016; 102: S113-119. doi: 10.1016/j.otsr.2015.05.012.
- [5] Blischak JD, Tailleux L, Mitrano A, Barreiro LB, Gilad Y. Mycobacterial infection induces a specific human innate immune response. *Sci Rep.* 2015; 5: 16882. doi: 10.1038/srep16882.
- [6] Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, et al. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2300-2304. doi: 10.1007/s11999-015-4174-4.
- [7] Lee JP, Hopf HW, Cannon-Albright LA. Empirical evidence for a genetic contribution to predisposition to surgical site infection. *Wound Repair Regen.* 2013; 21: 211-215. doi: 10.1111/wrr.12024.
- [8] Anderson MB, Curtin K, Wong J, Pelt CE, Peters CL, Gililand JM. Familial clustering identified in periprosthetic joint infection following primary total joint arthroplasty: a population-based cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 905-913. doi: 10.2106/JBJS.16.00514.
- [9] Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 967-977. doi: 10.1038/35103577.
- [10] Rashidi E, Fazlollahi MR, Zahedifard S, Talebzadeh A, Kazemnejad A, Saghafi S, et al. Mannose-binding lectin deficiency in patients with a history of recurrent infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15: 69-74.
- [11] Navratilova Z, Gallo J, Mrazek F, Lostak J, Petrek M. MBL2 gene variation affecting serum MBL is associated with prosthetic joint infection in Czech patients after total joint arthroplasty. *Tissue Antigens.* 2012; 80: 444-451. doi: 10.1111/tan.12001.
- [12] Malik MH, Bayat A, Jury F, Kay PR, Ollier WE. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure — positive association with mannose-binding lectin. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 265-270. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.163.
- [13] Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphisms in *CD14*, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005; 33: 638-644.
- [14] Agnese DM, Calvano JE, Hahn SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not *CD14* polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis.* 2002; 186: 1522-1525. doi: 10.1086/344893.
- [15] Zhou X, Yishake M, Li J, Jiang L, Wu L, Liu R, et al. Genetic susceptibility to prosthetic joint infection following total joint arthroplasty: a systematic review. *Gene.* 2015; 563: 76-82. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.005.
- [16] Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33: 959-967.
- [17] Greenwood D. In vitro veritas? Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance. *J Infect Dis.* 1981; 144: 380-385.
- [18] Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis.* 1990; 162: 96-102.
- [19] Odds FC, Van Gerven F, Espinel-Ingroff A, Bartlett MS, Ghannoum MA, Lancaster MV, et al. Evaluation of possible correlations between antifungal susceptibilities of filamentous fungi in vitro and antifungal treatment outcomes in animal infection models. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 1998; 42: 282 - 288.
- [20] Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1700 - 1705. doi: 10.1086/421092.
- [21] Cravo M, Ferreira P, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, et al. Clinical and genetic factors predicting response to therapy in patients with Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2014; 2: 47 - 56. doi: 10.1177/2050640613519626.
- [22] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 2609 - 2615.
- [23] Roberts RL, Barclay ML. Current relevance of pharmacogenetics in immunomodulation treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 1546 - 1554. doi: 10.1111/j.1440 - 1746.2012.07220.x.
- [24] Dzekova-Vidimliski P, Nikolov IG, Matevska-Geshkovska N, Boyanova Y, Nikolova N, Romanciu G, et al. Genetic predictors of the response to the treatment of hepatitis C virus infection. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015; 15: 55 - 59.
- [25] Thanapirom K, Suksawatamnuay S, Sukepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S, Thaimai P, et al. Vitamin D-related gene polymorphism predict treatment response to pegylated interferon-based therapy in Thai chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 54. doi: 10.1186/s12876 - 017 - 0613 - x.
- [26] Guo X, Yang G, Yuan J, Ruan P, Zhang M, Chen X, et al. Genetic variation in interleukin 28B and response to antiviral therapy in patients with dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *PLoS One*. 2013; 8: e77911. doi: 10.1371/journal.pone.0077911.
- [27] Hou J, van Oord G, Groothuisink ZMA, Claassen MAA, Kreeft K, Zaaroui-Boutahar F, et al. Gene expression profiling to predict and assess the consequences of therapy-induced virus eradication in chronic hepatitis C virus infection. *J Virol*. 2014; 88: 12254 - 64. doi: 10.1128/JVI.00775 - 14.
- [28] Chapman SJ, Hill AVS. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2012; 13: 175 - 188. doi: 10.1038/nrg3114.

John J. Callaghan, Matthew Austin, Matthew Kheir, Nicholas A. Bedard, David E. DeMik, Max Greenky

问题 3: 近期吸烟会增加 SSI/PJI 的复发率吗?

建议: 是的,近期吸烟会增加骨科手术患者 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 支持: 94%;反对: 3%;弃权: 3%。绝大多数,强烈共识。

阐释

PJI 是 TJA 后的灾难性并发症。研究报道,初次关节置换术后该并发症发生率为 1%~2%,在翻修手术后更常见^[1-3]。PJI 外科治疗的目标是彻底清除感染,包括保留假体的冲洗、清创、一期翻修和二期翻修。成功的治疗没有标准定义,但大多数医生同意治疗的目标是彻底消除感染。前述治疗手段的成功率报道不一,患者因素、外科因素和感染因素对成功率的影响也有很多的文献报道。尽管影响术后 PJI 因素的研究较多,但是近期吸烟对 PJI 影响的研究相对较少。

有学者发表了一篇髌、膝关节 PJI 外科治疗成功率的系统综述,该综述纳入了 20 篇评估烟草使用与 SSI/PJI 外科治疗的相关性的报道^[4-23]。通过 AAOS 临床实践指南和系统综述方法学 2.0 的方法学评估^[24],17 个研究质量低^[4,5,7,8,10-12,14-23],3 个研究质量非常低^[6,9,13]。

在这 20 个纳入的研究中,14 个研究评估了二期翻修,2 个研究评估了冲洗和清创,5 个研究评估了两种治疗中的任意一种。19 个研究进行了吸烟和 PJI 复发的单因素统计分析。3 个研究发现,吸烟能够明显增加 PJI 的复发率^[4,8,9]。2 个研究进一步进行了多因素分析^[4,9]。Hoell 等回顾性分析了 59 例接受二期翻修的 PJI 病例,结果发现吸烟是失败的独立危险因素(*OR* 21.5,95%*CI* 2.6~178)^[9]。Cancienne 等利用医疗保险行政索赔数据集评估了 18 533 例因为膝关节置换术后感染接受抗生素间隔治疗的患者,结果发现吸烟与 1 年内再次清创而无法重新置入假体独立相关(*OR* 1.10,*P*=0.003)^[4]。

由于许多研究的队列较少,探索吸烟和 PJI 复发研究的效力不足,在这 20 项研究中,12 项提供了合并分析的充足数据^[5,6,8,10-14,18-21]。剩下的要么没有给出吸烟的人数,要么没有给出 PJI 复发的吸烟人数。如果同一研究机构中有多项研究,只有最近的队列数最大的才纳入其中。这么做的目的是预防无意地将同一个患者重复纳入多次。剩下的 10 项研究,共纳入 1 124 例 PJI 患者^[5,6,8,10,12-14,19-21]。不同研究的异质性使用 *Q* 检验及 *I*² 检验或者相似比。所以,使用 *R* 软件,采用逆方差加权随机效应模型来评估联合估计值。森林图用来显示每个研究的比值比(odds ratios,*OR*)和 95%置信区间,还有总体随机效应联合估计值和置信区间。合并分析显示吸烟者术后 PJI 复发的概率更高(*OR* 1.53,1.06~2.21)(图 1-1-1)。并且,只纳入二期翻修的病例后结果仍然具有统计学意义(*OR* 1.59,1.03~2.47)。

这些研究以及合并统计的结果显示近期吸烟会增加髌、膝关节置换术后 PJI 的复发率。这个结论等级有限是因为受制于研究数量有限,研究级别较低或者极低。然而,吸烟会导致初次关节置换术后 PJI 增加,这些文献的质量较高^[25-30]。吸烟对于伤口愈合不良效应已经确立。因此,这些研究以及合并分析的结果是可信且合理的。还需要更高质量的研究来对吸烟和 PJI 外科治疗成功率的相关性进行确认。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J*

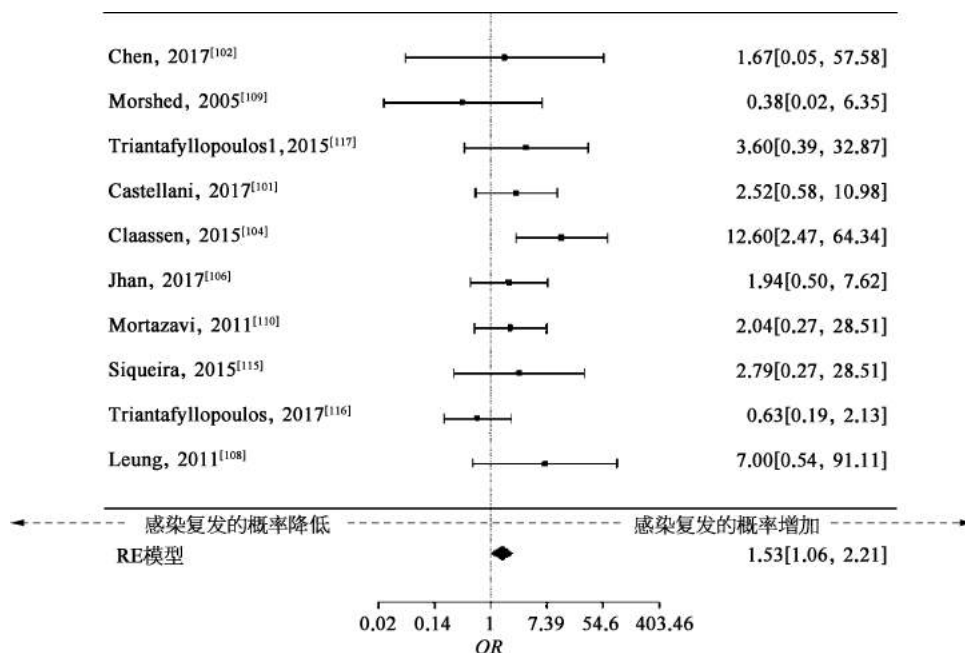


图 1-1-1 近期吸烟与非吸烟者感染复发的比值比

- Arthroplasty. 2008; 23; 984 - 991. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017.
- [2] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement; a retrospective review of 6489 total knee replacements. Clin Orthop Relat Res. 2001; 15 - 23.
- [3] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection; the incidence, timing, and predisposing factors. Clin Orthop Relat Res. 2008; 466; 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [4] Cancienne JM, Granadillo VA, Patel KJ, Werner BC, Browne JA. Risk factors for repeat debridement, spacer retention, amputation, arthrodesis, and mortality after removal of an infected total knee arthroplasty with spacer placement. J Arthroplasty. 2018; 33; 515 - 520. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.037.
- [5] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. HSS J. 2017; 13; 224 - 231. doi: 10.1007/s11420-017-9550-z.
- [6] Chen KH, Tsai SW, Wu PK, Chen CF, Wang HY, Chen WM. Partial component-retained two-stage reconstruction for chronic infection after uncemented total hip arthroplasty; results of sixteen cases after five years of follow-up. Int Orthop. 2017; 41; 2479 - 2486. doi: 10.1007/s00264-017-3505-3.
- [7] Chen SY, Hu CC, Chen CC, Chang YH, Hsieh PH. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic hip infection; mean follow-up of ten years. Biomed Res Int. 2015; 2015; 345475. doi: 10.1155/2015/345475.
- [8] Claassen L, Plass C, Daniilidis K, Calliess T, von Lewinski G. Two-stage revision total knee arthroplasty in cases of periprosthetic joint infection; an analysis of 50 cases. Open Orthop J. 2015; 9; 49 - 56. doi: 10.2174/1874325001509010049.
- [9] Hoell S, Sieweke A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Ahrens H, et al. Eradication rates, risk factors, and implant selection in two-stage revision knee arthroplasty; a mid-term follow-up study. J Orthop Surg Res. 2016; 11; 93. doi: 10.1186/s13018-016-0428-4.
- [10] Jhan SW, Lu YD, Lee MS, Lee CH, Wang JW, Kuo FC. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection. BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18; 255. doi: 10.1186/s12891-017-1622-1.
- [11] Kurd MF, Ghanem E, Steinbrocher J, Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty; does resistance of the infecting organism influence the outcome? Clin Orthop Relat Res. 2010; 468; 2060 - 2066. doi: 10.1007/s11999-010-1296-6.
- [12] Leung F, Richards CJ, Garbus DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty; how often does it control methicillin-resistant infection? Clin Orthop Relat Res. 2011; 469; 1009 - 1015. doi: 10.1007/s11999-010-1725-6.
- [13] Morshed S, Huffman GR, Ries MD. Extended trochanteric osteotomy for 2-stage revision of infected total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 2005; 20; 294 - 301.
- [14] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty; predictors of failure. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469; 3049 - 3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [15] Narayanan R, Anoushiravani AA, Elbuluk AM, Chen KK, Adler EM, Schwarzkopf R. Irrigation and debridement for early periprosthetic knee infection; is it effective? J Arthroplasty. 2018; 33; 1872 - 1878. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.039.
- [16] Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci; serious problems on the horizon. Clin Orthop Relat Res. 2009; 467; 1732 - 1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z.
- [17] Pelt CE, Grijalva R, Anderson L, Anderson MB, Erickson J, Peters CL. Two-stage revision tka is associated with high complication and failure rates. Adv Orthop. 2014; 2014; 659047. doi: 10.1155/2014/659047.
- [18] Sakellariou VI, Poultsides LA, Vasilakakos T, Sculco P, Ma Y, Sculco TP. Risk factors for recurrence of periprosthetic knee infection. J Arthroplasty. 2015; 30; 1618 - 1622. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.005.
- [19] Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97; 1220 - 1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.
- [20] Triantafyllopoulos GK, Memsoudis SG, Zhang W, Ma Y, Sculco TP, Poultsides LA. Periprosthetic infection recurrence after 2-stage exchange arthroplasty; failure or fate? J Arthroplasty. 2017; 32; 526 - 531. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.002.
- [21] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, Sculco TP. Periprosthetic knee infections treated with irrigation and debridement; outcomes and preoperative predictive factors. J Arthroplasty. 2015; 30; 649 - 657. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.026.
- [22] Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid obesity; a significant risk factor for failure of two-stage revision total knee arthroplasty for infection. J Bone Joint Surg Am. 2014; 96; e154. doi: 10.2106/JBJS.M.01289.
- [23] Wilke B, Wagner E, Trousdale R. Long-term survival of a semi-constrained implant following revision for infection. J Arthroplasty. 2015; 30; 808 - 812. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.037.
- [24] American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline and Systematic Review Methodology. https://www.aaos.org/uploaded-Files/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes_v2.0_Final.pdf n.d.
- [25] Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Martin CT, Noiseux NO, Callaghan JJ. The effect of smoking on short-term complications following total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2015; 97; 1049 - 1058. doi: 10.2106/JBJS.N.01016.
- [26] Møller AM, Pedersen T, Villebro N, Munksgaard A. Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85; 178 - 181.
- [27] Sahota S, Lovecchio F, Harold RE, Beal MD, Manning DW. The effect of smoking on thirty-day postoperative complications after total joint arthroplasty; a propensity score-matched analysis. J Arthroplasty. 2018; 33; 30 - 35. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.037.
- [28] Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63; 1365 - 1374. doi: 10.1002/acr.20555.
- [29] Singh JA, Schleck C, Harmsen WS, Jacob AK, Warner DO,

Lewallen DG. Current tobacco use is associated with higher rates of implant revision and deep infection after total hip or knee arthroplasty: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2015; 13: 283. doi: 10.1186/s12916-015-0523-0.

[30] Tischler EH, Matsen Ko L, Chen AF, Maltenfort MG, Schroeder J, Austin MS. Smoking increases the rate of reoperation for infection within 90 days after primary total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 295-304. doi: 10.2106/JBJS.16.00311.

Jorge Manrique, Andrew Battenberg, João Mauricio Barretto

问题 4: BMI 过低会增加骨科 SSI/PJI 的概率吗? 如果是, 增加 BMI 能够降低这种风险吗?

建议: 是的, BMI 过低会增加骨科 SSI/PJI 的概率。然而, 目前没有证据表明增加 BMI 能够降低这种风险。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 4%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

BMI 异常和手术患者不良预后相关。多数的研究聚焦于肥胖患者与正常体重患者的对比, 发现 BMI 升高会增加感染率^[1-6]。低体重的通常定义是 BMI < 18.5^[7]。低体重患者占到美国人口的 2.3%, 欧洲人口的 3.66%^[8,9]。在普通外科领域, 低体重患者相比超重和肥胖患者, 并发症发生率更高^[7,10-12]。类似的, 低体重患者接受关节置换后其感染率、输血率、脱位率、再入院率和病死率都更高^[1,3,13,14]。没有研究评估这类低体重患者增加 BMI 是否会降低相关的风险。

Saucedo 等评估了 TKA 和 THA 的再入院率^[1]。与正常体重患者对比 (BMI 18.5~24.9), 低体重是术后 30~90 天再次入院的明显危险因素 (分别为 16.4% 和 11.6%)。术后感染是首要的再入院原因^[1]。一项独立的研究评估了类风湿性关节炎患者的感染危险因素, 结果发现低体重明显增加感染风险, (OR 6.0, 95% CI 1.2~30.9, $P=0.033$)^[13]。并且, 另一项由 Nafiu 等实施的研究发现低体重患者关节置换效果差, 感染率高^[11]。当对患者的 BMI 进行分层分析发现, 低体重组感染率为 3%, 正常体重组为 1.3%, 超重组为 1.4%, 肥胖组为 1.5%, 严重肥胖组为 1.7% ($P<0.001$)^[11]。

专门分析膝关节置换的研究也得到了类似的结果。Manrique 等对比了低体重 TKA 患者和正常体重 TKA 患者, 发现低体重组 (11.1%) 与正常体重组 (0) 相比, 感染率更高 ($P=0.01$)^[15]。低体重患者 SSI 风险相较于正常体重患者更高 (OR 23.3; 95% CI 1.2~466, $P=0.04$)。本研究和其他研究对 SSI 的定义均采用 (美国) 疾病控制中心 (Centers for Disease Control, CDC) 标准^[16]。CDC SSI 标准取代骨骼肌肉感染协会 (Musculoskeletal Infection Society, MSIS) 和国际会议共识 (International Consensus Meeting, ICM) 对假体周围感染的定义是因为发表时 MSIS 和 ICM 标准还没出现。

虽然低体重会增加 SSI/PJI 风险有相关的证据支持, 但是有一些数据库的结论与此相反。Murgatroyd 等利用

新西兰关节注册数据库进行统计, 发现经过最长两年的随访, 深部感染风险并没有增加^[18]。在 5 357 例患者中, 131 例是低体重 (2.4%)。然而, 在这个研究中, 低体重的定义是 BMI < 20^[18]。所有报道的深部感染病例都发生于超重和肥胖的患者中。低体重组没有出现 SSI 和伤口感染^[18]。

另一项注册研究使用了临床实践研究数据库中的 31 817 例患者数据, 6 个月的感染率分别是 1.5% (BMI < 18.5)、2.2% (BMI 18.5~25)、3.0% (BMI 25~30)、3.3% (BMI 30~35)、3.1% (BMI > 35)。低体重组感染率最低^[19]。深部感染率没有报道。另外, 国家住院样本库的出院数据发现低体重 (BMI < 18.5) 术后感染率低 (OR 0.23, 95% CI 0.09~0.61)^[20]。重要的是, 这三项研究固有的缺陷都是采用的大型住院数据分析 (如数据收集错误、数据不完整、观察者偏倚等), 尤其是术后感染包括 SSI 和 PJI 的诊断问题。

总体上, 低 BMI 和术后预后不良, 尤其是感染, 包括骨科的关节置换术后感染具有相关性^[10-12,19-26]。并且, 低体重患者术后输血率更高^[11,13,15]。术后异体输血已经被证明是 SSI 和 PJI 的独立危险因素^[27]。低 BMI 可能是营养不良的间接指标。因为低 BMI 意味着低清蛋白、低前清蛋白和与营养状况相关的其他蛋白质水平降低^[28]。低 BMI 患者由于免疫系统抑制, 机体储备能力下降, 对应激的反应不足^[29]。低 BMI 也和并发症发生率和病死率升高相关。可能反映出生理状况的变化^[30]。对于这一类患者, 增加 BMI 可能会降低相关不良事件的风险。低体重患者增加 BMI 是否可以降低 SSI 和 PJI 的风险是未来需要探索的领域。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Saucedo JM, Marecek GS, Wanke TR, Lee J, Stulberg SD, Puri L. Understanding readmission after primary total hip and knee arthroplasty: who's at risk? *J Arthroplasty.* 2014; 29: 256-260. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.003.
- [2] Zhang Z, Zhao X, Kang Y, Zhang Z, Yang Z, He A, et al. The influence of body mass index on life quality and clinical improvement after total hip arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2012; 17: 219-225. doi: 10.1007/s00776-012-0197-9.
- [3] Alfonso DT, Howell RD, Caceres G, Kozlowski P, Di Cesare PE. Total hip arthroplasty in the underweight. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 956-959. doi: 10.1016/j.arth.2007.09.008.

- [4] Workgroup A, Surgeons K, Evidence A, Committee B, Hip O, Carolina N. Obesity and total joint arthroplasty: a literature based review. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 714 - 721. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.011.
- [5] Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 1471 - 1479. doi: 10.1002/acr.21627.
- [6] Lash H, Hooper G, Hooper N, Frampton C. Should a patients BMI status be used to restrict access to total hip and knee arthroplasty? Functional outcomes of arthroplasty relative to BMI — single centre retrospective review. *Open Orthop J*. 2013; 7: 594 - 599. doi: 10.2174/1874325001307010594.
- [7] Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body mass index categories in observational studies of weight and risk of death. *Am J Epidemiol*. 2014; 180: 288 - 296. doi: 10.1093/aje/kwu111.
- [8] Costa-Font J, Jofre-Bonet M. Anorexia, body image and peer effects: evidence from a sample of European women. *Economica*. 2013; 80: 44 - 64. doi: 10.1111/j.1468 - 0335.2011.00912.x.
- [9] Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of underweight among adults aged 20 and over: United States, 1960 - 1962 through 2011 - 2012. *CDC/NCHS*. 2014; 1960 - 2962.
- [10] Batsis JA, Huddleston JM, Melton LJ, Huddleston PM, Lopez-Jimenez F, Larson DR, et al. Body mass index and risk of adverse cardiac events in elderly patients with hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 419 - 426. doi: 10.1111/j.1532 - 5415.2008.02141.x.
- [11] Nafiu OO, Ramachandran SK, Wagner DS, Campbell DA Jr, Stanley JC. Contribution of body mass index to postoperative outcome in minority patients. *J Hosp Med*. 2012; 7: 117 - 123. doi: 10.1002/jhm.958.
- [12] Atalan N, Fazlıoğulları O, Kunt AT, Başaran C, Gürer O, Şitilci T, et al. Effect of body mass index on early morbidity and mortality after isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26: 813 - 817. doi: 10.1053/j.jvca.2012.01.033.
- [13] Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2013; 7: 119 - 124. doi: 10.2174/1874312920131210005.
- [14] Ringbäck Weitoft G, Eliasson M, Rosén M. Underweight, overweight and obesity as risk factors for mortality and hospitalization. *Scand J Public Health*. 2008; 36: 169 - 176. doi: 10.1177/1403494807085080.
- [15] Manrique J, Chen AF, Gomez MM, Maltenfort MG, Hozack WJ. Surgical site infection and transfusion rates are higher in underweight total knee arthroplasty patients. *Arthroplast Today*. 2017; 3: 57 - 60. doi: 10.1016/j.artd.2016.03.005.
- [16] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97 - 132; quiz 133 - 134; discussion 96. doi: 10.1016/S0196 - 6553(99) 70088 - X.
- [17] Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [18] Murgatroyd SE, Frampton CM, Wright MS. The effect of body mass index on outcome in total hip arthroplasty: early analysis from the New Zealand joint registry. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1884 - 1888. doi: 10.1016/j.arth.2014.05.024.
- [19] Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 1026 - 1033. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.005.
- [20] Ndrepepa G, Keta D, Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, Seyfarth M, et al. Impact of body mass index on clinical outcome in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2010; 25: 27 - 34. doi: 10.1007/s00380 - 009 - 1160 - 3.
- [21] Giles K a, Hamdan AD, Pomposelli FB, Wyers MC, Siracuse JJ, Schermerhorn ML. Body mass index: surgical site infections and mortality after lower extremity bypass from the National Surgical Quality Improvement Program 2005 - 2007. *Ann Vasc Surg*. 2010; 24: 48 - 56. doi: 10.1016/j.avsg.2009.05.003.
- [22] Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 887 - 895. doi: 10.1164/rccm.200903 - 0425OC.
- [23] Smith BG, Hakim-Zargar M, Thomson JD. Low body mass index: a risk factor for superior mesenteric artery syndrome in adolescents undergoing spinal fusion for scoliosis. *J Spinal Disord Techn*. 2009; 22: 144 - 148. doi: 10.1097/BSD.0b013e31816b6b9a.
- [24] Suemitsu R, Sakoguchi T, Morikawa K, Yamaguchi M, Tanaka H, Takeo S. Effect of body mass index on perioperative complications in thoracic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008; 16: 463 - 467. doi: 10.1177/021849230801600607.
- [25] van Venrooij LM, de Vos R, Borgmeijer-Hoelen MM, Haaring C, de Mol BA. Preoperative unintended weight loss and low body mass index in relation to complications and length of stay after cardiac surgery. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 1656 - 1661.
- [26] Sharma S, Fraser M, Lovell F, Reece A, McLellan AR. Characteristics of males over 50 years who present with a fracture: epidemiology and underlying risk factors. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90: 72 - 77. doi: 10.1302/0301 - 620X.90B1.18773.
- [27] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999 - 008 - 0209 - 4.
- [28] Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008; 155: 883 - 889. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.043.
- [29] Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*. 1980; 139: 160 - 167.
- [30] Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005 Apr 20; 293(15): 1861 - 1867.

Stuart Goodman, Ruben Limas, Derek F. Amanatullah, Katherine Hwang

问题 5: ① SSI/PJI 风险增加的 BMI 上限是多少? ② 推行这种临界值可以降低感染率吗?

建议: ① 肥胖会增加关节置换后 SSI/PSI 风险。这种风险是随着 BMI 升高缓慢增加的,而没有一个突然出现的临界值。BMI > 40 患者的风险会显著增加,因此,这类患者做手术必须权衡利弊。② BMI 超过正常值的患者术前减肥可能会降低 SSI/PJI 的风险。

证据: ① 高质量。② 专家共识。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 2%; 弃权: 3%。全体一致,一致共识。

阐释

肥胖是骨关节炎疾病自然史发生、发展及术后并发症的负面影响因素^[1-5]。关节置换的并发症中,感染是并发症和病死率的独立主要因素^[6-9]。很多研究探索了关节置换术后肥胖和感染的关系^[10-13]。尽管这些研究确定了 BMI 作为可调节的危险因素的重要性,术前关于 BMI 临界值的应用知之甚少。

我们实施了一个系统综述,评估与 SSI/PJI 升高相关的 BMI 的上限,最终发现 17 个研究符合标准,能够回答这个问题。多数研究对比了 BMI > 30 和低于此值的两组患者。最近的一项 meta 分析研究了肥胖对膝关节置换术后并发症的影响,结论是 BMI > 30 感染风险增加^[14]。肥胖患者接受翻修手术再感染率也会增加^[13,15]。Lübbecke 等把患者根据 BMI 分为 5 组,试图找出哪一组 PJI 发生率最高^[16]。这些研究者认为 BMI > 35 应该是 PJI 风险增高

的临界值。然而,最近的证据建议临界值设定为 40^[17-18] 甚至 50^[19,20] 才是 PJI 明显增高的临界值。

回答这个问题的最高等级证据来源于最近的两项研究,这两项研究利用了大型数据库(每个数据库有 20 000 例病例),结果显示 BMI 高于正常值(25)后每增加 1 个单位,PJI 的风险就会升高 10%^[17,18]。在两项研究中,BMI>40 时,风险就会显著增加,而 SSI/PJI 的风险可高达 3 倍。Shohat 等的研究特意探索是否存在 BMI 的临界值,即高于这个临界值,感染风险显著增加。研究者报道随着 BMI 升高,风险会线性升高,但不存在一个明显的临界值。

据我们所知,没有前瞻性随机研究直接强调执行这些 BMI 临界值问题(绝大多数是数据库或注册结构的回顾性分析)。尽管减肥手术似乎不降低 TKA 后并发症发生率^[21],但是可以降低 THA 后的并发症发生率^[22]。最近一篇纳入 5 项研究包含 23 348 例关节置换病例的系统综述发现,减肥手术后感染率(浅部或深部)没有出现有统计学意义的下降^[23]。目前在研的课题随访了接受减肥手术的肥胖患者以及拒绝减肥手术的患者,但是尚未得出明确结论。

我们的结果建议 BMI>30 后,感染风险逐渐增加,BMI>40 后,感染风险显著(3 倍)增加。这些结果建议外科医生应该鼓励超重患者术前减肥,尤其是 BMI>40 的患者,后续的研究应该前瞻性探索 BMI 降低与感染发生率之间的关系。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 18 - 24.
- [2] D'Apuzzo MR, Novicoff WM, Browne JA. The John Insall Award; Morbid obesity independently impacts complications, mortality, and resource use after TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 57 - 63. doi: 10.1007/s11999-014-3668-9.
- [3] Haverkamp D, Klinkenbijn MN, Somford MP, Albers GH, van der Vis HM. Obesity in total hip arthroplasty — does it really matter? A meta-analysis. *Acta Orthop.* 2011; 82: 417 - 422. doi: 10.3109/17453674.2011.588859.
- [4] Wagner ER, Kamath AF, Fruth KM, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of body mass index on complications and reoperations after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 169 - 179. doi: 10.2106/JBJS.O.00430.
- [5] Werner BC, Evans CL, Carothers JT, Browne JA. Primary total knee arthroplasty in super-obese patients; dramatically higher postoperative complication rates even compared to revision surgery. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 849 - 853. doi: 10.1016/j.arth.2014.12.016.
- [6] Blumenfeld TJ. Does the infection or the treatment kill the patient?: Commentary on an article by Benjamin Zmistowski, BS, et al.; "Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year

- mortality." *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: e200 (1 - 2). doi: 10.2106/JBJS.M.01085.
- [7] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 2177 - 2184. doi: 10.2106/JBJS.L.00789.
- [8] Son MS, Lau E, Parvizi J, Mont MA, Bozic KJ, Kurtz S. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 2905 - 2913. doi: 10.1007/s11999-017-5285-x.
- [9] Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 2623 - 2631. doi: 10.1007/s11999-017-5289-6.
- [10] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 130 - 137. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [11] Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 46 - 50. doi: 10.1016/j.arth.2005.04.023.
- [12] Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1577 - 1581. doi: 10.1007/s11999-008-0551-6.
- [13] Houdek MT, Wagner ER, Watts CD, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid obesity; a significant risk factor for failure of two-stage revision total hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 326 - 332. doi: 10.2106/JBJS.N.00515.
- [14] Kerkhoffs GM, Servien E, Dunn W, Dahm D, Brammer JA, Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1839 - 1844. doi: 10.2106/JBJS.K.00820.
- [15] Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Lewallen DG, Mabry TM. Morbid obesity; increased risk of failure after aseptic revision TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2621 - 2627. doi: 10.1007/s11999-015-4283-0.
- [16] Lübbecke A, Zingg M, Vu D, Miozzari HH, Christofi Iopoulos P, Uçkay I, et al. Body mass and weight thresholds for increased prosthetic joint infection rates after primary total joint arthroplasty. *Acta Orthop.* 2016; 87: 132 - 138. doi: 10.3109/17453674.2015.1126157.
- [17] Wagner ER, Kamath AF, Fruth K, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of body mass index on reoperation and complications after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 2052 - 2060. doi: 10.2106/JBJS.16.00093.
- [18] Shohat N, Fleischman A, Tarabichi M, Tan TL, Parvizi J. Weighing in on body mass index and infection after total joint arthroplasty: is there evidence for a body mass index threshold? *Clin Orthop Relat Res.* 2018; Publish Ahead of Print.
- [19] Meller MM, Toossi N, Gonzalez MH, Son MS, Lau EC, Johanson N. Surgical risks and costs of care are greater in patients who are super obese and undergoing THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 2472 - 2481. doi: 10.1007/s11999-016-5039-1.
- [20] Werner BC, Higgins MD, Pehlivan HC, Carothers JT, Browne JA. Super obesity is an independent risk factor for complications after primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 402 - 406. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.001.
- [21] Martin JR, Watts CD, Taunton MJ. Bariatric surgery does not improve outcomes in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2015; 97 - B: 1501 - 1505. doi: 10.1302/0301-620X.97B11.36477.
- [22] Watts C, Martin JR, Houdek M, Abdel M, Lewallen D, Taunton M. Prior bariatric surgery may decrease the rate of re-operation and revision following total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 1180 - 1184. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.37943.
- [23] Smith TO, Aboelmagd T, Hing CB, MacGregor A. Does bariatric surgery prior to total hip or knee arthroplasty reduce post-operative complications and improve clinical outcomes for obese patients? Systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 1160 - 1166. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.38024.



Mitchell R. Klement, Ngai Nung, Neil Sheth, Suraya Zainul-Abidin, Kae Sian Tay, Ajay Premkumar

问题 6: 减肥手术是否可以降低肥胖患者 SSI/PJI 的风险?

建议: 目前证据不确切,不常规推荐术前行减肥手术。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 85%;反对: 7%;弃权: 8%。绝对多数,强烈共识。

阐释

肥胖定义为 BMI > 30。在美国、英国乃至全球范围内,肥胖患者已达到一个惊人的比例,且没有下降的迹象^[1,2]。据报道,2013~2014 年美国男性和女性的肥胖患病率分别为 35% 和 40.4%^[3]。根据推测,到 2025 年英国将有 47% 的男性和 36% 的女性(年龄均为 21~60 岁)患有肥胖。肥胖也与骨关节炎和关节疾病的发展有关^[4]。越来越多的肥胖患者会前往骨科就诊,接受 TKA 或 THA。根据 George 等的报道,2011 年 THA 患者中肥胖者占 52%,而 TKA 肥胖患者占 70%^[5]。

尽管肥胖患者在行人工关节置换术后可获得较高满意度的疼痛缓解^[5],但肥胖也可能增加 SSI 和 PJI 的风险^[6-8]。因此,肥胖被视为一种可改变的风险因素。根据美国髋关节和膝关节外科医师协会(American Association of Hip and Knee Surgeons, AAHKS)肥胖工作组的报道,对于 BMI > 40 的患者,行关节置换术的风险大于受益^[9]。因此,许多中心和术者选择推迟关节置换术,直至患者将 BMI 控制在 40 以下。

减肥手术通常被视为一种可以帮助病态肥胖患者减轻体重的安全而有效的手段^[10],被证明比非手术方法更有效^[11]。对于 BMI ≥ 40 的患者,或 BMI ≥ 35 且至少有一种重要并发症、既往临床减肥管理失败的患者也有很好的疗效^[11,12]。一些骨科医生主张在髋关节、膝关节或踝关节置换术前预先行减肥手术,以降低术后 SSI 和 PJI 的风险。Parvizi 等的研究表明,在 THA 或 TKA 前进行减肥手术的患者,术后可获得显著的功能改善,且并发症发生率较低^[13]。

Springer 等将减肥手术描述为一种有效且持久的肥胖治疗方法。他们报道称,在减肥术后患者可减掉 50%~70% 多余的重量(BMI 降低 10~15)^[14]。然而,仅有有限的证据支持减肥手术可降低 TJA 后发生 SSI/PJI 的风险。尽管缺乏 I 级或 II 级证据,目前已有 9 项回顾性研究对减肥手术是否对肥胖患者 TJA 后降低 SSI/PJI 风险具有潜在益处进行评估,结果存在争议。Kulkarni 等将 90 例在 TJA 前进行减肥手术的患者与 53 例在 TJA 之后进行减肥手术的患者进行了比较,术后的感染率分别为 1.1% 和 3.7%,无统计学差异($P=0.55$)^[15]。另外 6 项研究表明,在 TJA 术前或术后进行减肥手术对术后 SSI/PJI 的发生率均没有明显影响^[16-21]。

只有两项研究结果支持在减肥手术后行 TJA 的患者发生 SSI/PJI 的风险降低^[22,23]。一项是基于医疗保险数据库(预先行减肥手术和未行减肥术的肥胖患者,OR 0.36, 95%CI 0.13~0.96, $P=0.049$)的大型队列研究^[23],另一项基于纽约州数据库(行减肥手术的 TKA 患者感染率 2.4%,未行手术的患者为 1.3%, $P=0.003$ 。THA 手术两者无差异)^[22]。此外,2015 年发表的一项荟萃分析显示,减肥手术组发生术后感染的概率更低(OR 0.36, 95%CI

0.15~0.90, $P=0.03$)。然而,如果按照浅表或深部感染进行分层^[24],无明显差异。作者对减肥手术后并发症的分析进行 GRADE 分级,证据级别很低。此外,考虑到研究结果的不一致性、不精确性以及存在偏倚,研究者对这些发现的态度并不乐观。他们的结论是,在 THA/TKA 之前进行减肥手术并不能改善肥胖患者的临床结局或降低并发症发生率^[24]。

现有文献存在很大的局限性。上述研究多是回顾性的,缺乏前瞻性研究或随机试验。接受减肥手术和 TJA 肥胖患者的营养状况方面也缺乏数据。这一点很重要,因为减肥手术后患者可能处于营养不良状态。而营养不良可能与 PJI 的增加有关^[25],因此缺乏患者在减肥手术前后营养状况的数据可能会对结果产生混淆。小样本量和注册表数据库的应用使得无法针对减肥手术类型进行亚组分析。不同类型的减肥手术在减重程度和营养状况上存在差异,这可能会影响关节置换术后感染的发生率^[11]。此外,减肥手术和关节置换术之间的时间间隔在不同研究中多不一致或没有报道。考虑到 TJA 术后 PJI 的发生率相对较低,目前的研究可能还不足以解决这一临床问题。另外,SSI 或 PJI 的定义标准并没有达成一致,尤其是在大型数据库研究中。

综上所述,在缺乏有力证据以及与该课题相关的有详细数据的研究的情况下,我们认为,为了减少术后 SSI 或 PJI 而在 TJA 术前对肥胖患者进行减肥手术是没有必要的。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Seidell JC, Halberstadt J. Obesity: The obesity epidemic in the USA — no end in sight? *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 499 - 500. doi: 10.1038/nrendo.2016.121.
- [2] World Health Organization. Global database on body mass index (BMI). <http://www.who.int/nutrition/databases/bmi/en/>. Accessed July 12, 2018.
- [3] Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016; 315: 2284 - 2291. doi: 10.1001/jama.2016.6458.
- [4] Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012; 79: 291 - 297. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
- [5] George J, Klika AK, Navale SM, Newman JM, Barsoum WK, Higuera CA. Obesity epidemic: Is its impact on total joint arthroplasty underestimated? An analysis of national trends. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1798 - 1806. doi: 10.1007/s11999-016-5222-4.
- [6] Kerkhoffs GM, Servien E, Dunn W, Dahm D, Brammer JA, Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 1839 - 1844. doi: 10.2106/JBJS.K.00820.
- [7] Wagner ER, Kamath AF, Fruth KM, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of body mass index on complications and reoperations after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 169 - 179. doi: 10.2106/JBJS.O.00430.
- [8] Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 84 - 88. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.016.
- [9] Workgroup of the American Association of Hip and Knee Surgeons Evidence Based Committee. Obesity and total joint arthroplasty: a literature based review. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 714 - 721. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.011.
- [10] Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Weidenbacher HJ, et al. Bariatric surgery and long-term

- durability of weight loss. *JAMA Surg* 2016; 151: 1046 - 1055. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2317.
- [11] Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD003641. doi: 10.1002/14651858.CD003641.pub4.
- [12] Kingsberg JG, Halpern AA, Hill BC. A bariatric surgery primer for orthopedic surgeons. *Am J Orthop*. 2016; 45: E1 - 6.
- [13] Parvizi J, Trousdale RT, Sarr MG. Total joint arthroplasty in patients surgically treated for morbid obesity. *J Arthroplasty*. 2000; 15: 1003 - 1008. doi: 10.1054/arth.2000.9054.
- [14] Springer BD, Carter JT, McLawhorn AS, Scharf K, Roslin M, Kallies KJ, et al. Obesity and the role of bariatric surgery in the surgical management of osteoarthritis of the hip and knee: a review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13: 111 - 118. doi: 10.1016/j.soard.2016.09.011.
- [15] Kulkarni A, Jameson SS, James P, Woodcock S, Muller S, Reed MR. Does bariatric surgery prior to lower limb joint replacement reduce complications? *Surgeon* 2011; 9: 18 - 21. doi: 10.1016/j.surge.2010.08.004.
- [16] Inacio MC, Paxton EW, Fisher D, Li RA, Barber TC, Singh JA. Bariatric surgery prior to total joint arthroplasty may not provide dramatic improvements in post-arthroplasty surgical outcomes. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1359 - 1364. doi: 10.1016/j.arth.2014.02.021.
- [17] Martin JR, Watts CD, Taunton MJ. Bariatric surgery does not improve outcomes in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97 - B: 1501 - 1505. doi: 10.1302/0301-620X.97B11.36477.
- [18] Nearing EE, Santos TM, Topolski MS, Borgert AJ, Kallies KJ, Kothari SN. Benefits of bariatric surgery before elective total joint arthroplasty: is there a role for weight loss optimization? *Surg Obes Relat Dis*. 2017; 13: 457 - 462. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.005.
- [19] Nickel BT, Klement MR, Penrose CT, Green CL, Seyler TM, Bolognesi MP. Lingering risk: bariatric surgery before total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 207 - 211. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.075.
- [20] Severson EP, Singh JA, Browne JA, Trousdale RT, Sarr MG, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients treated with bariatric surgery: a comparative study. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1696 - 1700. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.005.
- [21] Watts CD, Martin JR, Houdek MT, Abdel MP, Lewallen DG, Taunton MJ. Prior bariatric surgery may decrease the rate of re-operation and revision following total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 1180 - 1184. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.37943.
- [22] McLawhorn AS, Levack AE, Lee YY, Ge Y, Do H, Dodwell ER. Bariatric surgery improves outcomes after lower extremity arthroplasty in the morbidly obese: a propensity score-matched analysis of a New York statewide database. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 2062 - 2069.e4. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.056.
- [23] Werner BC, Kurkis GM, Gwathmey FW, Browne JA. Bariatric surgery prior to total knee arthroplasty is associated with fewer postoperative complications. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 81 - 85. doi: 10.1016/j.arth.2014.11.039.
- [24] Smith TO, Aboelmagd T, Hing CB, MacGregor A. Does bariatric surgery prior to total hip or knee arthroplasty reduce post-operative complications and improve clinical outcomes for obese patients? Systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 1160 - 1166. doi: 10.1302/0301-620X.98B9.38024.
- [25] Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56: 1105 - 1121. doi: 10.1016/j.pcl.2009.07.002.
- [26] Huang R, Greenky M, Kerr GJ, Austin MS, Parvizi J. The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 21 - 24. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.038.

Mohammad Ali Enayatollahi, Lipalo Mokete, Marisa Sanchez, Jurek R.T, Pietrzak

问题 7: 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)会增加 SSI 或 PJI 的风险吗? 如果会,应当采取什么措施优化 HIV 感染患者的术前管理?

推荐: HIV 感染被认为是 SSI 与 PJI 的风险因素。但经过良好高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART, 即鸡尾酒疗法) 后,这一风险可降至几乎等同于 HIV 阴性患者的水平。同时,应优化治疗营养不良、肝肾疾病等合并症,以及调整 CD4 细胞计数及病毒载量至合理水平。

证据等级: 中等。

代表投票: 支持: 96%;反对: 2%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

目前 HIV 感染人群达 7 000 万人,共引起 3 500 万人死亡。据统计,目前世界上 15~49 岁的人群中约有 0.8% 为 HIV 病毒感染者^[1]。1979~1985 年,大量血友病患者因输注未检测的血液制品而暴露于 HIV 病毒^[2]。直到 1997 年,HAART 的问世彻底改变了 HIV 感染,将它从危及生命的疾病转变成一种可控的慢性疾病,使患者的寿命预期几乎等同于正常人^[3-8]。随着这一患者人群的老龄化,HIV 感染者亦可进一步出现年龄相关的疾病,如关节退行性疾病^[9]。因此,越来越多的 HIV 患者产生了对 TJA 的需求,而相关的治疗策略及术后疾病预后的问题也慢慢引起了重视^[2,3,9,10]。

基于未经 HAART 治疗人群的研究显示,其感染相关并发症发生率高达 50%^[2,9,11],这些患者大多数为血友病合并 HIV 感染^[12]或合并静脉注射吸毒^[13]。后续针对非血友病的 HIV 感染者的研究则显示了较好的预后,PJI 率

亦较低,几乎等同于健康人群^[6-8,14-17]。这一文献数据差异主要来源于样本量的局限以及若干混淆因素,如血友病本身可以增加并发症风险以及是否使用 HAART^[11]。表 1-1-3 及表 1-1-4 分别为一些具有代表性的血友病及非血友病 HIV 患者的研究,包括了患者的人口统计学特征及 PJI 发生率^[3]。

混淆因素(如血友病、静脉注射吸毒)· HIV 患者人群中,一些因素会对关节置换术的预后产生明显影响。Lehman 等分析了 41 例针对静脉注射吸毒者的髌关节及膝关节置换术的相关数据,其中部分参与者为 HIV 阳性。这一研究揭示了静脉吸毒是人工关节置换术后发生感染的独立风险因素^[15]。类似研究亦显示,合并疾病是发生 PJI 的潜在独立危险因素,尤见于血友病及静脉注射吸毒^[13,26,33,35-38]。一些患者显示出经过 HAART 治疗的微弱获益^[12,13]。应全面采集患者个人史及进行尿检以识别静脉毒品使用者,非法药物滥用状态是择期 TJA 的明确手术禁忌^[39]。对于 HIV 患者,包括营养状态、肝肾功能、

表 1-1-3 具有代表性的非血友病 HIV 患者的 PJI 研究的人口统计学特征

研究	全关节置换例数	PJI 例数	患者人数	男性患者人数	平均随访	平均年龄(岁)
Capogna ^[8] (2013)	69	3	57	不清楚(仅列出了 58% 的 HIV 感染病例)	609 天	44.8
Chokotho ^[15] (2013)	15	0	12	不清楚- HIV 感染患者未单列	不清楚	47.1(不可用)
Cummins ^[7] (2014)	8	0	7	3(不可用,因手术信息不清楚)	25 个月(1~68 个月)	35(不可用)
Graham ^[6] (2014)	43	0	29	19	3 年零 6 个月(5 个月~8 年零 2 个月)	47 岁零 7 个月(21 岁~59 岁零 5 个月)
Joon Yoo ^[18] (2010)	5	0	3	3	16.6 个月(4~37 个月)	38.6(未跟进手术单独列出)
Lin ^[19] (2014)	22	2	20	20	4.6 年(2~8.6 年)	49(+/-17.8)
Lubega ^[14] (2009)	18	0	18	不清楚	不清楚	52(不可用)
Mahoney ^[20] (2005)	54	1	40	31	2.3 年(1~7 年)	44.4 岁(+/-9.3)
Snir ^[21] (2014)	41	1	31	22	33 个月(4~116)	49.6(32~75)
Tornero ^[22] (2012)	18	0	13	11	3.3 年(+/-2.5)	44.3(+/-9.1)
Wang ^[23] (2012)	8	0	5	不清楚	38.6 个月(4~84)	44.5(36~54)
Falakassa ^[24] (2014)	32	0	24	17	14 个月(1.5~60)	50(31~74)
Issa ^[25] (2013)	44	2	34	23	7 年(4~11 年)	48(34~80)
Lehman ^[13] (2001)	4	0	NA	NA	不清楚	不清楚
Issa ^[16] (2017)	50	0	45	31	6 年	57(38~72)

表 1-1-4 具有代表性的血友病 HIV 患者的 PJI 研究的人口统计学特征^[3]

研究	全关节置换例数	PJI 例数	患者人数	男性患者人数	平均随访	平均年龄(岁)
Goddard ^[26] (2010)	17	1	16	不清楚	9.2 年(2~23)	43(25~70)
Haberman ^[27] (2008)	? 53	?	41	37	81 个月(2~14 年)	46(34~68)
Hicks ^[12] (2001)	91	17	不清楚	不清楚	5.7 年(0.1~20.8)	39(22~60)
Lehman ^[18] (2001)	18	3	14	不清楚	62 个月(24~152)	33(25~48)
Norian ^[28] (2002)	40	4	29	不清楚	110 个月(24~246)	33.7(+/-8.2)
Thomason ^[29] (1999)	12	4	12(不可用)	不清楚		不清楚
Powell ^[30] (2005)	30	3	19	19	80 个月(2~323)	33(20~61)
Ragni ^[31] (1995)	34	8	34(不可用)	不清楚	不清楚	36(+/-3.1)
Rodriguez ^[32] (2011)	21	2	21	不清楚	8.5 年(1~13)	36.5(24~52)
Rodriguez ^[33] (2007)	19	1	19	不清楚	7.5 年(1~10)	31(24~42)
Unger ^[34] (1995)	26	0	15	不清楚	6.4 年(1~9)	33(25~42)

CD4 细胞计数以及病毒载量(viral load, VL)在内的可控因素,亦应在围术期进行充分调整^[3,40]。

对于血友病患者,我们纳入了 15 项相关研究以进行系统性回顾,以解答相关疑虑^[12,13,19,28,41-44],其中 8 项研究包含了 HIV 阴性患者作为对照组^[19,42,43],共包括 332 例人工关节置换,其中 47 例发生 PJI 或 SSI(0.142, 95% CI

0.106~0.184)。

7 项存在对照组的研究分析显示,PJI/SSI 的相关风险为 1.70(95%CI 0.93~3.1),提示相较于不合并 HIV 感染的血友病关节置换患者,合并 HIV 感染者的风险并没有显著提高(图 1-1-2)。

以上所有针对血友病患者的研究均存在样本量较小、

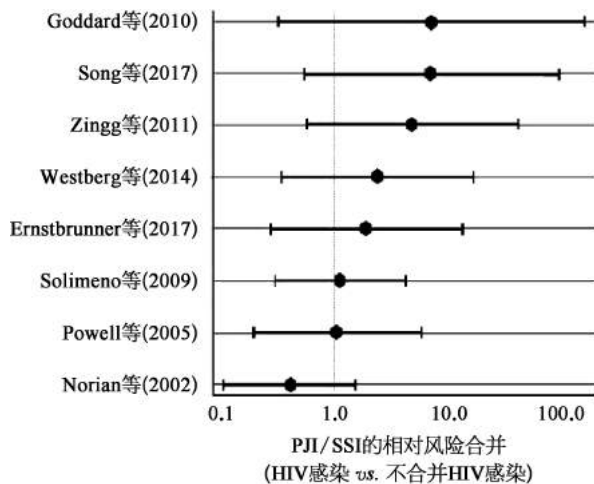


图 1-1-2 合并及不合并 HIV 感染的血友病关节置换患者中 PJI/SSI 的相对风险森林图

随访时间长以及多数患者在行人工关节置换术前未进行 HAART 治疗的特点。

CD4 细胞计数

CD4 细胞计数的重要性以及其与 HIV 感染的严重程度的相关性已被研究证实^[45,46],但目前尚无针对择期关节置换术的最佳 CD4 水平阈值。有限的证据显示,CD4 细胞计数与 HIV 阳性患者发生 PJI 有一定的相关性。在一项中位随访时间为 10.2 年的回顾性研究中,Parvizi 等研究者^[9]发现 PJI 发生率为 28.5%(21 例中发生 6 例),且患者免疫状态与 PJI 发生率显著相关。6 例感染患者中,4 例在关节置换时无 CD4 细胞计数数据。但在最近一次随访中,总体研究人群的平均 CD4 细胞计数为 523/mL,而存在深层感染患者的平均 CD4 细胞计数为 239/mL,两者存在显著差异($P < 0.001$)。

骨科创伤操作相关的证据显示,CD4 细胞计数小于 200 的患者相较于 200 以上的患者术后发生并发症的概率更高。其他研究亦提示了骨科创伤中伤口感染的其他危险因素,包括临床 B 型的 HIV 感染、CD4 细胞计数 $< 500/\text{mL}$ 、污染伤口以及低白蛋白血症^[47-49]。

病毒载量

病毒载量提示患者血浆中的病毒 RNA 拷贝数,是用于 HIV 监测的另一指标。但目前病毒载量对 HIV 阳性患者 TJA 术后 PJI 发生的预测能力仍不明确^[3]。Horberg 等研究者发现,接受外科操作(包括骨科及非骨科操作)的 HIV 感染者中,HIV 病毒载量 > 500 拷贝/mL 与并发症较少相关,而 HIV 病毒载量 $> 30\,000$ 拷贝/mL 则与并发症风险上升相关。若 CD4 细胞计数 $> 400/\text{mL}$ 且病毒载量为检测不到,患者的 PJI 风险降低,更可能从 TJA 中获益^[51]。Falakassa 等的一项回顾性研究指出,经 HAART 控制良好的 HIV 患者,若 CD4 细胞计数 $> 200/\text{mL}$ 且病毒载

量检测不到,其发生 PJI 的风险与普通人群几乎相同。基于一些间接证据,我们认为 CD4 细胞计数 $> 400/\text{mL}$ 及病毒载量 < 50 拷贝/mL 可能可以作为择期 TJA 手术的理想阈值^[50]。

HAART

HAART 治疗可以显著降低 HIV 转染、帮助免疫功能重建、降低 HIV 相关的患病及病死率,以及提高生存率^[39,48]。一些研究显示,HAART 治疗可以帮助稳定 CD4 细胞计数在正常范围,进而与骨科操作后较好的预后相关^[39]。

Enayatollahi 等研究者的一项系统性回顾研究^[3]指出,HIV 阳性患者经过良好的 HAART 治疗且共患疾病得到良好控制后,其 TJA 术后的 PJI 发生率较低,几乎等同于 HIV 阴性患者。

营养不良与肝肾疾病

营养不良明确与多种 TJA 术后并发症呈强相关,包括住院时间延长、伤口延迟愈合、持续伤口引流以及后续感染风险增加。营养状态应基于对血浆白蛋白(正常范围 3.5~5 g/dL)、血浆转铁蛋白(正常范围 204~360 mg/dL)、血浆前白蛋白(正常范围 15~35 mg/dL)与淋巴细胞计数(800~2 000/mL)的综合评估得出^[49]。尽管这些指标尚无标准阈值,但任何偏离正常范围的水平或与并发症的发生率增加相关。因此我们或可认为,当合并营养不良^[52]、异常体重减轻、水电解质紊乱以及肾脏疾病时^[10,11,19,43,53],HIV 阳性患者术后并发症率升高。

Kildow 等研究者基于 2005~2012 年的全国数据库数据总结出,合并丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)或乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的 HIV 阳性患者在术后 2 年发生 PJI 的风险增高,且在 THA 后 90 天及 2 年需要翻修的风险亦增高。

结论

HAART 的出现使 HIV 感染成为一种可控的慢性疾病,且 HIV 阳性患者拥有了接近正常人的寿命预期。对于这一人群,长期接受良好的 HAART 治疗、CD4 细胞计数及病毒载量处于理想范围,并且在围术期对此类患者的包括营养不良、肝肾疾病、血友病,以及与静脉注射毒品在内的合并疾病进行良好控制的前提下,择期人工关节置换是一种安全而使患者获益的手术。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: HIV/AIDS. <http://www.who.int/gho/hiv/en>. Accessed May 1, 2015.
- [2] Swensen S, Schwarzkopf R. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus positive patients. *Orthop Surg*. 2012; 4: 211-215. doi: 10.1111/os.12001.

- [3] Enayatollahi MA, Murphy D, Maltenfort MG, Parvizi J. Human immunodeficiency virus and total joint arthroplasty; the risk for infection is reduced. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2146 - 2151. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.058.
- [4] Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853 - 860. doi: 10.1056/NEJM199803263381301.
- [5] The CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV - 1 infection. The CASCADE Collaboration. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000; 355: 1158 - 1159.
- [6] Graham SM, Lubega N, Mkwandawire N, Harrison WJ. Total hip replacement in HIV-positive patients. *Bone Joint J*. 2014; 96 - B: 462 - 466. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B4.33213.
- [7] Cummins F, Ramasubbu B, McCarthy T, Bergin C, Grieve PP. Surgery of the femur in HIV positive patients; a retrospective review from 2005 to 2011. *Ir J Med Sci*. 2015; 184: 505 - 510. doi: 10.1007/s11845 - 014 - 1156 - 6.
- [8] Capogna BM, Lovy A, Blum Y, Kim SJ, Felsen UR, Geller DS. Infection rate following total joint arthroplasty in the HIV population. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1254 - 1258. doi: 10.1016/j.arth.2012.12.021.
- [9] Parvizi J, Sullivan TA, Pagnano MW, Trousdale RT, Bolander ME. Total joint arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients; An alarming rate of early failure. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 259 - 264. doi: 10.1054/arth.2003.50094.
- [10] Lin CA, Kuo AC, Takemoto S. Comorbidities and perioperative complications in HIV-positive patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1028 - 1036. doi: 10.2106/JBJS.L.00269.
- [11] Boylan MR, Basu N, Naziri Q, Issa K, Maheshwari AV, Mont MA. Does HIV infection increase the risk of short-term adverse outcomes following total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1629 - 1632. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.018.
- [12] Hicks JL, Ribbans WJ, Buzzard B, Kelley SS, Toft L, Torri G, et al. Infected joint replacements in HIV-positive patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; 83: 1050 - 1054.
- [13] Lehman CR, Ries MD, Paiement GD, Davidson AB. Infection after total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus or intravenous drug use. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 330 - 335. doi: 10.1054/arth.2001.21454.
- [14] Lubega N, Mkwandawire NC, Sibande GC, Norrish AR, Harrison WJ. Joint replacement in Malawi; establishment of a National Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 341 - 343. doi: 10.1302/0301 - 620X.91B3.21706.
- [15] Chokotho L, Harrison WJ, Lubega N, Mkwandawire NC. Avascular necrosis of the femoral head in HIV positive patients-an assessment of risk factors and early response to surgical treatment. *Malawi Med J*. 2013; 25: 28 - 32.
- [16] Issa K, Pierce TP, Harwin SF, Scillia AJ, Festa A, Mont MA. No decrease in knee survivorship or outcomes scores for patients with hiv infection who undergo TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 465 - 471. doi: 10.1007/s11999 - 016 - 5122 - 7.
- [17] Zhao CS, Li X, Zhang Q, Sun S, Zhao RG, Cai J. Early outcomes of primary total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head in patients with human immunodeficiency virus in China. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128: 2059 - 2064. doi: 10.4103/0366 - 6999.161364.
- [18] Yoo JJ, Chun SH, Kwon YS, Koo KH, Yoon KS, Kim HJ. Operations about hip in human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Orthop Surg*. 2010; 2: 22 - 27. doi: 10.4055/cios.2010.2.1.22.
- [19] Lin CA, Takemoto S, Kandemir U, Kuo AC. Mid-term outcomes in HIV-positive patients after primary total hip or knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 277 - 282. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.015.
- [20] Mahoney CR, Glesby MJ, Dicarolo EF, Peterson MG, Bostrom MP. Total hip arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus infection; Pathologic findings and surgical outcomes. *Acta Orthopaedica*. 2005; 76: 198 - 203. doi: 10.1080/00016470510030571.
- [21] Snir N, Wolfson TS, Schwarzkopf R, Swensen S, Alvarado CM, Hamula M, et al. Outcomes of Total hip arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 157 - 161. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.023.
- [22] Tornero E, García S, Larrousse M, Gallart X, Bori G, Riba J, et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients; a retrospective, controlled study. *HIV Med*. 2012; 13: 623 - 629. doi: 10.1111/j.1468 - 1293.2012.01017.x.
- [23] Wang TI, Chen CF, Chen WM, Chiang CC, Huang CK, Liu CL, et al. Joint replacement in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Chin Med Assoc*. 2012; 75: 595 - 599. doi: 10.1016/j.jcma.2012.08.021.
- [24] Falakassa J, Diaz A, Schneiderbauer M. Outcomes of total joint arthroplasty in HIV patients. *Iowa Orthop J*. 2014; 34: 102 - 106.
- [25] Issa K, Naziri Q, Rasquinha V, Maheshwari AV, Delanois RE, Mont MA. Outcomes of cementless primary THA for osteonecrosis in hiv-infected patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1845 - 1850. doi: 10.2106/JBJS.L.01583.
- [26] Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy; 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 1085 - 1089. doi: 10.1302/0301 - 620X.92B8.23922.
- [27] Habermann B, Eberhardt C, Kurth AA. Total joint replacement in HIV positive patients. *J Infect*. 2008; 57: 41 - 46. doi: 10.1016/j.jinf.2008.01.045.
- [28] Norian JM, Ries MD, Karp S, Hambleton J. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84 - A: 1138 - 1141.
- [29] Thomason HC, Wilson FC, Lachiewicz PF, Kelley SS. Knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 169 - 173.
- [30] Powell DL, Whitener CJ, Dye CE, Ballard JO, Shaffer ML, Eyster ME. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia; a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia*. 2005; 11: 233 - 239. doi: 10.1111/j.1365 - 2516.2005.01081.x.
- [31] Ragni MV, Crossett LS, Herndon JH. Postoperative infection following orthopaedic surgery in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs with CD4 counts \leq 200/mm³. *J Arthroplasty*. 1995; 10: 716 - 721. doi: 10.1016/S0883 - 5403(05)80065 - 8.
- [32] Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection; letter to the editor. *Haemophilia*. 2011; 17: e831 - e832. doi: 10.1111/j.1365 - 2516.2011.02530.x.
- [33] Rodriguez-Merchan EC. Total knee replacement in haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 186 - 188. doi: 10.1302/0301 - 620X.89B2.18682.
- [34] Unger AS, Kessler CM, Lewis RJ. Total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *J Arthroplasty*. 1995; 10: 448 - 452. doi: 10.1016/S0883 - 5403(05)80144 - 5.
- [35] Cohen I, Heim M, Martinowitz U, Chechick A. Orthopaedic outcome of total knee replacement in haemophilia A. *Haemophilia*. 2000; 6: 104 - 109.
- [36] Gregg-Smith SJ, Pattison RM, Dodd CA, Giangrande PL, Duthie RB. Septic arthritis in haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1993; 75: 368 - 370.
- [37] Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85 - A: 969; author reply 969 - 970.
- [38] Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, Alltree J. Total joint arthroplasty in haemophilia. *Haemophilia*. 2000; 6: 474 - 481.
- [39] Shah KN, Truntzer JN, Touzard Romo F, Rubin LE. Total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg Rev*. 2016; 4. doi: 10.2106/JBJS.RVW.15.00117.
- [40] Pretell-Mazzini J, Subhawong T, Hernandez VH, Campo R. HIV and orthopaedics; musculoskeletal manifestations and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 775 - 786. doi: 10.2106/JBJS.15.00842.
- [41] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults; 2016 recommendations of the international antiviral society-USA panel. *JAMA*. 2016; 316: 191 - 210. doi: 10.1001/jama.2016.8900.
- [42] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 902 - 907. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [43] Naziri Q, Boylan MR, Issa K, Jones LC, Khanuja HS, Mont MA. Does HIV infection increase the risk of perioperative complications after THA? A nationwide database study. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 581 - 586. doi: 10.1007/s11999 - 014 - 3855 - 8.
- [44] Kildow BJ, Politzer CS, DiLallo M, Bolognesi MP, Seyler TM. Short and long-term postoperative complications following total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus, hepatitis B, or hepatitis C. *J Arthroplasty*. 2018; 33: S86 - S92 e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.061.
- [45] Govender S, Harrison WJ, Lukhele M. Impact of HIV on bone and joint surgery. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22: 605 - 619. doi: 10.1016/j.berh.2008.05.002.
- [46] Gilks CF, Walker AS, Munderi P, Kityo C, Reid A, Katabira E, et al. A single CD4 test with 250 cells/mm³ threshold predicts viral suppression in HIV-infected adults failing first-line therapy by clinical criteria. *PLoS One*. 2013; 8. doi: 10.1371/journal.pone.0057580.
- [47] Abalo A, Patassi A, James YE, Walla A, Sangare A, Dossim A. Risk factors for surgical wound infection in HIV-positive patients undergoing surgery for orthopaedic trauma. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010; 18: 224 - 227. doi: 10.1177/230949901001800218.
- [48] Guild GN, Moore TJ, Barnes W, Hermann C. CD4 count is associated with postoperative infection in patients with orthopaedic trauma who are HIV positive. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 1507 - 1512. doi: 10.1007/s11999 - 011 - 2223 - 1.
- [49] Bahebeck J, Eone DH, Nonga BN, Kingue TN, Sosso M. Implant orthopaedic surgery in HIV asymptomatic carriers; Management and early outcome. *Injury*. 2009; 40: 1147 - 1150. doi: 10.1016/j.injury.2008.12.012.
- [50] Horberg MA, Hurley LB, Klein DB, Follansbee SE, Quesenberry C, Flamm JA, et al. Surgical outcomes in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Surg*. 2006; 141: 1238 - 1245. doi: 10.1001/archsurg.141.12.1238.
- [51] Aggarwal VK, Tischler EH, Lautenbach C, Williams GR, Abboud JA, Altana M, et al. Mitigation and education. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 19 - 25. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.028.
- [52] Santos ACO dos, Almeida AMR. Nutritional status and CD4 cell counts in patients with HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras*

Med Trop. 2013; 46: 698-703. doi: 10.1590/0037-8682-0125-2013.

[53] McCleery MA, Leach WJ, Norwood T. Rates of infection and revision

in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. J Bone Joint Surg Br. 2010; 92: 1535-1539. doi: 10.1302/0301-620X.92B11.23870.

Susan Goodman, Bryan D. Springer, Jasvinder Singh, Adolph J. Yates

问题 8: 为了降低术后 SSI/PJI 的风险,需要在术前停止使用改变病情的免疫调节药物吗[例如:甲氨蝶呤或抗肿瘤坏死因子(antitumor necrosis factor, anti-TNF)制剂]?

推荐:

(1) 在 THA 和 TKA 术前,对于患有炎症性关节炎[RA、银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)、幼年型特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)或系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)]的成人,包括 TNF 抑制剂和白介素-6(interleukin-6, IL-6)阻断剂(完整列表见表 1-1-5)在内的所有抗风湿病的生物制剂应停药一个疗程。当停药满一个疗程后,安排在一周内进行手术。如果术后 2 周切口愈合良好,没有非手术部位感染,那么拆线后可以重新开始使用上述药物。

(2) 对于患有炎症性关节病或 SLE 的成人,包括甲氨蝶呤在内的人工合成的缓解病情抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD; 见表 1-1-5)可以在围术期继续使用。

(3) 对于患有严重 SLE 的成人,免疫调节药物(表 1-1-5)可以在围术期继续使用。

(4) 对于患有轻度 SLE 的成人,免疫调节药物(他克莫司除外)要在术前停药,术后继续停药 14 天以上。如果切口愈合良好、已拆线并且不存在手术部位或非手术部位感染,那么可以重新开始用药。

(5) 对于患有 RA、SLE、AS、PsA、JIA 且应接受糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗但又未使用 GC 的成人,如果没有进行替代治疗,那么我们推荐手术当日使用常规剂量 GC,而不是超生理应激剂量。

证据等级: 有限,基于中低质量的间接证据。

代表投票: 同意: 87%; 反对: 3%; 弃权: 10%。绝对多数,强烈共识。

阐释

虽然关节置换术对炎症性关节病和 SLE 患者带来极大的获益,但这些患者也面临并发症发生率升高的风险,其中就包括感染^[1-3]。为了制定指南,AAHKS 和美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)召集了包括风湿病专家、骨科专家、感染病专家和方法学家在内的专家组,系统回顾了 Embase(从 1974 年起)、Cochrane 图书馆和 Pubmed(1960 年代中期起)的相关文献。大多数文献的时间跨度为 1980 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 6 日。我们汇总了证据,达成了共识和上述推荐意见,力图在控制感染风险和治疗关节疾病两者间取得平衡^[4]。此外,又做了额外的文献检索,时间为 2016 年 3 月 1 日至 2018 年 2 月 28 日,把相关文献补充进了此讨论中。

对于人工合成的非生物制剂的 DMARD,有 RCT 研究提供证据表明围术期继续使用 DMARD 不会增加感染风险。虽然没有直接比较生物型抗风湿药物(包括 TNF 抑制剂和 IL-6 阻滞剂)和感染相关性的手术试验,但是有许多非手术试验表明生物制剂会增加感染风险。由于手术后可以仔细监测轻度 SLE 患者,并且可以重新开始药物治疗,我们建议在手术时停用所有免疫调节药物。对于严重的、可能存在器官损害风险或威胁生命的 SLE 患者,其围术期并发症可能与 SLE 活动性有关,因此我们建

议围术期连续使用免疫调节药物,同时与患者的风湿病主治医生商讨治疗方案。

托法替尼(Tofacitinib)是一种独特的口服免疫调节剂,可增加感染风险,因此我们建议在手术前 7 天停用托法替尼。免疫功能低下的状态与高剂量生物治疗有关,因此我们根据药物间歇期来制订停药时间,从而反映出有效的免疫抑制期,而无法通过血清药代动力学半衰期反映出来。例如,利妥昔单抗(美罗华)的血清半衰期为 18~32 天,然而输注后,B 淋巴细胞的消亡可能持续 6 个月以上。这表明手术的最佳时间是在给药周期结束时,此时也正是药物免疫抑制最低点。

对于长期使用 GC 并接受 THA 或 TKA 的患者,通常给予超生理剂量(“应激剂量”)的 GC,尽管这一做法会增加感染风险和血流动力学不稳。基于随机对照试验以及观察性研究,在给予常规剂量 GC 时未显示低血压,我们建议使用常规剂量而不是“应激剂量”。该建议仅适用于使用 GC 的风湿性疾病患者,而不适用于在发育期接受 GC 或使用 GC 作为其他疾病的替代疗法的患者。

自此指南出版以来,RA 患者的感染风险上升已经在—项基于登记的大型的 THA/TKA 队列研究中得到证实,该研究的队列包含了 3 913 名 RA 患者和 120 499 名骨关节炎患者^[5]。RA 患者的 PJI 风险增加[亚危险比(sub hazard ratio, SHR) 1.46, 95% CI 1.13~1.88]。1 946 名患者中

表 1-1-5 本指南中涵盖的药物

DMARD: 围术期继续使用这些药物	给药间隔	继续/暂停使用
甲氨蝶呤	每周	继续
柳氮磺胺吡啶	每天 1~2 次	继续
羟氯喹	每天 1~2 次	继续
来氟米特(Arava)	每天 1 次	继续
多西环素	每天 1 次	继续
生物制剂: 手术前停用这些药物,在给药周期的末尾安排手术。在没有伤口愈合问题、没有手术部位感染或全身性感染的前提下,术后至少 14 天以后恢复用药	给药间隔	手术时间安排(相对于生物制剂最后一次给药时间)
阿达木单抗(Humira) 40 mg	每 2 周 1 次	第 3 周
依那西普(Enbrel) 50 mg 或 25 mg	每周 1 次或 2 次	第 2 周
戈利木单抗(Simponi) 50 mg	每 4 周 1 次(SQ)或 每 8 周 1 次(IV)	第 5 周 第 9 周
英夫利昔单抗(Remicade)3 mg/kg	每 4、6 或 8 周 1 次	第 5、7 或 9 周
阿巴西普(Orencia)基于体重 500 mg;IV 1 000 mg;SQ 125 mg	每月 1 次(IV)或 每周 1 次(SQ)	第 5 周 第 2 周
利妥昔单抗(Rituxan)1 000 mg	每 4~6 月 2 次,每次间隔 2 周	第 7 个月
Tocilizumab (Actemra) IV 4 mg/kg;SQ 162 mg	每周 1 次(SQ)或 每 4 周 1 次(IV)	第 3 周 第 5 周
托珠单抗(Kineret) SQ 100 mg	每天 1 次	第 2 天
苏金单抗(Cosentyx) 150 mg	每 4 周 1 次	第 5 周
尤特科单抗(Stelara) 45 mg	每 12 周 1 次	第 13 周
贝利单抗(Benlysta) 10 mg/kg	每 4 周 1 次	第 5 周
托法替尼(Xeljanz) 5 mg; 手术前 7 天停用该药物	每日 1 次或 2 次	末次给药后 7 天
重度系统性红斑狼疮特殊用药: 围术期继续使用这些药物	给药间隔	继续/暂停使用
霉酚酸酯	每天 2 次	继续
咪唑硫嘌呤	每天 1 次或 2 次	继续
环孢素	每天 2 次	继续
他克莫司	每天 2 次(IV 和 PO)	继续
非重度系统性红斑狼疮: 围术期暂停使用这些药物	给药间隔	继续/暂停使用
霉酚酸酯	每天 2 次	暂停使用
咪唑硫嘌呤	每天 1 次或 2 次	暂停使用
环孢素	每天 2 次	暂停使用
他克莫司	每天 2 次(IV 和 PO)	继续
给药间隔信息获取自制药公司网站上提供的处方信息 * 2016 ACR/AAHKS 关于择期 THA/TKA 患者围术期抗风湿药物使用指南		

注: 经授权引用^[4]。

的 345 名患者在术后 90 天内使用了生物制剂,没有增加 PJI 的风险(SHR 1.61, CI 0.70~3.69)。另一项回顾性队列研究分析了在 THA 和 TKA 术后 6 个月内输注英夫利昔单抗治疗的 4 288 例炎症性肠病和炎性关节炎患者^[6]。利用精确的输液记录,研究者发现手术后 4 周内给予英夫

利昔单抗与手术前 6 个月给予的英夫利昔单抗相比,手术后 30 天内没有增加严重感染的风险(OR 0.90, CI 0.60~1.34)或 1 年内 PJI 的发生率(OR 0.98, CI 0.52~1.87)。GC>10 mg 显著增加术后 30 天感染(OR 2.11, CI 1.30~3.40)和 PJI(HR 2.70, CI 1.30~5.60)的风险。在一项使

用大型商业数据库数据的回顾性病例对照研究中,共纳入了 55 861 名接受关节置换术的 OA 或 RA 患者,其中包括 1 127 例感染 TJA 病例以及 1 106 例相匹配的对照病例,表明 RA 患者术后感染的可能性比 OA 患者高 47% (OR 1.47, CI 1.04~2.08),围术期使用免疫抑制药物不会增加风险 (OR 1.12, CI 0.84~1.50),围术期使用泼尼松再次被证实是感染的重要危险因素 (OR 1.59, CI 1.28~1.97)^[7]。

这些观察性研究表明,处理风湿性疾病患者的感染风险仍然很重要,并且这些研究支持我们的建议,即在 THA 和 TKA 的围术期给予常规剂量的 GC,而不是超生理剂量。虽然生物制剂不是手术后感染的危险因素,但未测量的混杂因素可能在观察性研究中起干扰作用。这些研究为将来进一步的研究提供了根据。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Lin JA, Liao CC, Lee YJ, Wu CH, Huang WQ, Chen-L. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus

- erythematosus: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1646 - 1651. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202758.
- [2] Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, Kreder H, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2014; 66: 254 - 263. doi: 10.1002/art.38231.
- [3] Singh JA, Inacio MCS, Namba RS, Paxton EW. Rheumatoid arthritis is associated with higher ninety-day hospital readmission rates compared to osteoarthritis after hip or knee arthroplasty: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67: 718 - 724. doi: 10.1002/acr.22497.
- [4] Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2628 - 2638. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.001.
- [5] Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 281 - 288. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212339.
- [6] George MD, Baker JF, Hsu JY, Wu Q, Xie F, Chen L, et al. Perioperative timing of infliximab and the risk of serious infection after elective hip and knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69: 1845 - 1854. doi: 10.1002/acr.23209.
- [7] Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, Morris BJ, Mannino D, Hoelllein A, et al. Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 46: 423 - 429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.011.

Chi Xu, Yuhan Chang, Wadih Y. Matar, Daniel Varin, Jui Ping Chen

问题 9: 肝病(丙型肝炎、肝硬化等)是否使患者易发生 SSI/PJI? 如果是这样,在对患有肝病的患者进行手术之前应该进行哪些处理?

建议: 是。肝炎或肝硬化等肝病患者的感染风险较高。这些患者术中和术后出血的风险增加。应尽量减少发生这种并发症的风险。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 98%; 反对: 1%; 弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

HCV 影响全球超过 1.85 亿人,大约 80% 的感染者进展为慢性感染,20% 的人在 25 年内发展为肝硬化^[1-4]。随着医学的进步,肝病患者的预期寿命持续改善,该人群接受骨科矫形手术的需求不断增加^[5-8]。此前,评估该患者人群术后并发症的研究样本量较小,并且未得出确切结论^[6,9,10]。然而,最近的研究表明 SSI 和 PJI 在上述肝病患者的发生率要高得多^[11]。

Jiang 等通过分析全国住院患者样本和国家住院患者数据库发现,肝硬化患者的 PJI 发生率高于无肝硬化的患者(膝关节置换术为 2.7% vs. 0.8%,髌关节置换术为 3.66% vs. 0.69%,髌骨骨折患者为 6.30% vs. 1.10%)。该研究发现,肝硬化是 PJI 的独立危险因素 (OR 2.4, CI 1.87~3.12),而 HCV 不合并肝硬化的 OR 为 2.3, CI 为 1.97~2.76^[5]。丹麦国家患者登记系统对初次 THA 或 TKA 患者的另一项回顾性队列研究也支持肝硬化患者手

术后 1 年内 PJI 发生率较高^[12]。值得注意的是,即使没有肝硬化, HCV 本身也可能增加并发症的发生率。

Pour 等观察到接受 THA 的非肝硬化 HCV 患者其包括 PJI 在内的并发症发生率增加,但在 TKA 中未发现这一现象^[10]。Issa 等的研究纳入 6 343 例 HCV 患者和 19 029 例匹配的对照病例,证实慢性 HCV 患者在 THA 或 TKA 术后早期手术相关并发症发生率增加^[6]。该队列也有更高的 90 天并发症率和再入院率^[13]。Best 等通过“全国医院出院调查”对 26 444 名接受 THA 或 TKA 的 HCV 患者与 8 336 882 名无 HCV 患者的对照组进行比较,结果提示 HCV 接受 TJA 的患者 PJI 发生率较高 (HCV: 0.84%, 对照组: 0.09%。OR 9.5, CI 8.3~10.8)^[14]。Cancienne 等使用 PearlDiver 患者记录数据库进行研究,发现手术后 3 个月、6 个月和 12 个月时 TKA、THA^[15]和 TSA^[16]发生感染的 OR 值为 1.7~2.1。这 3 组分别有 15 383 例、8 380 例和 1 466 例 HCV 患者,分别对应 146 541 例、48 440 例和 21 502 例相匹配的对照组患

者。Kildow 等的研究表明,将对照组的年龄、性别以及 Charlson 合并症指数(Charlson comorbidity index,CCI)进行匹配,HCV 患者在 TJA 后 30 天、90 天或 2 年内的并发症发生率较高^[17]。

此外,HBV 已被公认为 TKA 后 PJI 的独立危险因素^[18]。在 THA/TKA 90 天和两年后 PJI 的风险也显著增加^[19]。与对照组患者相比,肝硬化患者出血量更多,并发症更多,病死率也更高。在肝硬化患者中,酒精性肝硬化是围术期并发症发生率最高的^[19,20]。

对于肝硬化患者 PJI 风险较高有几种不同的解释。一种解释是肝脏疾病可能会损害血小板功能并导致血小板减少,从而增加术中和术后出血的风险^[21-23]。HCV 可以抑制免疫系统,破坏内皮细胞,并导致严重的药物和手术相关并发症^[6,24,25]。术中失血和输注浓缩红细胞进一步减弱了这些患者的免疫力。此外,术后几天内手术切口周围形成血肿是发生 PJI 的另一个危险因素。此外,HCV 患者可能有 β 胰岛细胞功能障碍,从而继发糖尿病,导致伤口并发症和感染的发生率增加^[21]。此外,另一个可能的原因是肝病患者的网状内皮系统激活、淋巴细胞增殖、中性粒细胞动员和吞噬细胞活性都降低,从而使机体的抗菌能力下降,这被认为是导致细菌感染的重要因素^[16,26,27]。

骨科医生应该越来越意识到肝病和感染间的关联,因为它将影响对进行 TJA 的肝病患者的决策^[12,20]。我们认为,在这些患者中,应该加强预防措施以防止感染,并且如果术后怀疑感染,应该严格、积极地进行抗感染治疗。应根据已建立的程序,如给予维生素 K 或浓缩血浆输注,在手术前纠正出凝血平衡,以避免过度出血,或者晚期肝病患者不应进行择期关节置换术^[28,29]。此外,在手术前应更严格地监测肝病患者的免疫受损状态^[26]。

在将血清阳性率与未诊断率相关联后,Cheng 等得出结论,认为 HCV 感染的常规筛查不具有经济学效益^[30]。另一项研究通过比较成本和经皮接触血液的 HCV 传播率,得出了相同的结论^[31]。

鉴于文献中存在压倒性的证据,我们得出结论,肝炎或肝硬化等肝脏疾病使患者易发生 SSI/PJI。肝病患者手术前应纠正出凝血平衡和免疫受损状态。目前还没有指南能更好地指导行骨科手术的肝病患者的术前准备。未来的研究应该针对这些患者进行治疗方案的优化。肝炎会增加择期关节置换术的并发症发生率。应仔细评估手术的获益和可能的并发症风险,并与患者沟通讨论。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection; new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57: 1333 - 1342. doi: 10.1002/hep.26141.

[2] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection; a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48: 418 - 431. doi: 10.1002/hep.22375.

[3] World Health Organization. Hepatitis C. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Accessed May 17, 2018.

[4] Centers for Disease Control Division of Viral Hepatitis. Hepatitis C: FAQs for the public. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>. Accessed May 17, 2018.

[5] Jiang SL, Schairer WW, Bozic KJ. Increased rates of periprosthetic joint infection in patients with cirrhosis undergoing total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 2483 - 2491. doi: 10.1007/s11999-014-3593-y.

[6] Issa K, Boylan MR, Naziri Q, Perfetti DC, Maheshwari AV, Mont MA. The impact of hepatitis C on short-term outcomes of total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1952 - 1957. doi: 10.2106/JBJS.O.00183.

[7] Truntzer JN, Shah KN, Jenkins DR, Rubin LE. Total joint arthroplasty in patients with chronic infectious liver disease. *Arthroplast Today*. 2016; 2: 69 - 76. doi: 10.1016/j.artd.2015.07.001.

[8] Calore BL, Cheung RC, Giori NJ. Prevalence of hepatitis C virus infection in the veteran population undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1772 - 1776. doi: 10.1016/j.arth.2012.05.016.

[9] Orozco F, Post ZD, Baxi O, Miller A, Ong A. Fibrosis in hepatitis C patients predicts complications after elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 7 - 10. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.023.

[10] Pour AE, Matar WY, Jafari SM, Purtill JJ, Austin MS, Parvizi J. Total joint arthroplasty in patients with hepatitis C. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1448 - 1454. doi: 10.2106/JBJS.J.00219.

[11] Schwartz FH, Lange J. Factors that affect outcome following total joint arthroplasty: a review of the recent literature. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017; 10: 346 - 355. doi: 10.1007/s12178-017-9421-8.

[12] Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, Jepsen P. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2015; 86: 108 - 113. doi: 10.3109/17453674.2014.961397.

[13] Chowdhury R, Chaudhary MA, Sturgeon DJ, Jiang W, Yau AL, Koehlmoos TP, et al. The impact of hepatitis C virus infection on 90-day outcomes following major orthopaedic surgery: a propensity-matched analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2017; 137: 1181 - 1186. doi: 10.1007/s00402-017-2742-7.

[14] Best MJ, Buller LT, Klika AK, Barsoum WK. Increase in perioperative complications following primary total hip and knee arthroplasty in patients with hepatitis C without cirrhosis. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 663 - 668. doi: 10.1016/j.arth.2014.11.013.

[15] Cancienne JM, Kandahari AM, Casp A, Novicoff W, Browne JA, Cui Q, et al. Complication rates after total hip and knee arthroplasty in patients with hepatitis C compared with matched control patients. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25: e275 - 281. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00920.

[16] Cancienne JM, Dempsey IJ, Holzgrefe RE, Brockmeier SF, Werner BC. Is hepatitis C infection associated with a higher risk of complications after total shoulder arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 2664 - 2669. doi: 10.1007/s11999-016-4979-9.

[17] Kildow BJ, Politzer CS, DiLallo M, Bolognesi MP, Seyler TM. Short and long-term postoperative complications following total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus, hepatitis B, or hepatitis C. *J Arthroplasty*. 2018; 33: S86 - S92. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.061.

[18] Kuo SJ, Huang PH, Chang CC, Kuo FC, Wu CT, Hsu HC, et al. Hepatitis B virus infection is a risk factor for periprosthetic joint infection among males after total knee arthroplasty: a Taiwanese population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3806. doi: 10.1097/MD.0000000000003806.

[19] Shih LY, Cheng CY, Chang CH, Hsu KY, Hsu RW, Shih HN. Total knee arthroplasty in patients with liver cirrhosis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 335 - 341.

[20] Newman JM, Schiltz NK, Mudd CD, Szulski CR, Klika AK, Barsoum WK. Impact of cirrhosis on resource use and inpatient complications in patients undergoing total knee and hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2395 - 2401. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.011.

[21] Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci*. 2003; 325: 135 - 148.

[22] Olariu M, Olariu C, Olteanu D. Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010; 19: 381 - 385.

[23] Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009; 46: S2 - S14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.12.005.

[24] Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Rivas I, Tor J, Muga R. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections. *World J Hepatol*. 2016; 8: 1295 - 1308. doi: 10.4254/wjh.v8.i31.1295.

[25] González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, Pérez-Hernández O, Romero-Acevedo L, Santolaria-Fernández F. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 4427 - 4437. doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4427.

[26] García-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 353 - 372. doi: 10.1016/j.bpg.2003.10.005.

[27] Fiuzo C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000; 182: 526 - 533. doi: 10.1086/315742.

- [28] Hsieh PH, Ueng SW, Lee MS, Shih HN, Huang KC. Prosthetic hip infection in patients with liver cirrhosis: an outcome analysis. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: e1054-1059. doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.018.
- [29] Moon YW, Kim YS, Kwon SY, Kim SY, Lim SJ, Park YS. Perioperative risk of hip arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: 223-226. doi: 10.3346/jkms.2007.22.2.223.
- [30] Cheng T, Zhang XL, Hu JJ, Li B, Wang Q. The role of routine screening in blood-borne pathogens in Chinese patients undergoing joint arthroplasty. *Bone Joint Res.* 2017; 6: 566-571. doi: 10.1302/2046-3758.69.BJR-2017-0066.R2.
- [31] Winkelmann M, Sorrentino JN, Klein M, Macke C, Mommsen P, Brand S, et al. Is there a benefit for health care workers in testing HIV, HCV and HBV in routine before elective arthroplasty? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016; 102: 513-516. doi: 10.1016/j.otsr.2016.02.012.

Efrain Diaz-Borjon, Navin Fernando, Kerri Bell, Ruben Alejandro Morales Maldonado

问题 10: 阿片类药物的使用与 SSI/PJI 风险增加是否存在联系?

建议: 是。手术前使用阿片类药物与发生 SSI/PJI 的风险增加有关。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 71%; 反对: 17%; 弃权: 12%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在体外研究和动物模型中,阿片类药物已被证明具有免疫抑制作用,可调节特异和非特异性免疫系统^[1-6]。阿片类药物的使用涉及多种感染的发生,包括 HIV、HCV 和机会性细菌感染^[4,5,7,8]。尽管对阿片类药物的研究很多,但关节置换术领域的文献中很少有研究术前阿片类药物的使用对感染的影响。针对 SSI, Menendez 等发现术前阿片类药物的使用与较高的术后并发症发病率相关,其中包括 SSI 风险的增加^[9]。对于 PJI, Cancienne 等在一项国家数据库调研中发现,术前麻醉药的使用与 1 年内 PJI 的风险升高相关^[10]。类似地, Bell 等在一项回顾性的病例对照研究中报道,术前阿片类药物的使用与 2 年内 PJI 风险增加独立相关^[11]。而且,术前阿片类药物的使用已被认为是早期翻修手术的风险因素^[12-14]。然而,文献中的对两个数据库调查都没有对翻修手术类型进行进一步的分析。因此,术前阿片类药物使用和感染翻修之间的关系仍然不清楚。

总之,仅有有限的证据支持阿片类药物是 SSI/PJI 的危险因素。鉴于阿片类药物可能带来的风险,需要进一步研究以制订更具体的应对潜在危险因素的方案。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med.* 2006; 20: 9-15. doi: 10.1191/0269216306pm1124oa.

- [2] Egydio F, Ruiz FS, Tomimori J, Tufik S, Andersen ML. Can morphine interfere in the healing process during chronic stress? *Arch Dermatol Res.* 2012; 304: 413-420. doi: 10.1007/s00403-012-1261-1.
- [3] Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid system modulates the immune function; a review. *Transl Perioper Pain Med.* 2016; 1: 5-13.
- [4] Wang X, Zhang T, Ho W-Z. Opioids and HIV/HCV Infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6: 477-489. doi: 10.1007/s11481-011-9296-1.
- [5] Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, Charboneau RG, Das S, Dutta R, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function; consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6: 442-465. doi: 10.1007/s11481-011-9292-5.
- [6] Breslow JM, Monroy MA, Daly JM, Meissler JJ, Gaughan J, Adler MW, et al. Morphine, but not trauma, sensitizes to systemic acinetobacter baumannii infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011; 6: 551-565. doi: 10.1007/s11481-011-9303-6.
- [7] Mora AL, Salazar M, Pablo-Caciro J, Frost CP, Yadav Y, DuPont HL, et al. Moderate to high use of opioid analgesics are associated with an increased risk of clostridium difficile infection. *Am J Med Sci.* 2012; 343: 277-280. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31822f42eb.
- [8] Schwacha MG, McGwin G, Hutchinson CB, Cross JM, MacLennan PA, Rue LW. The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg.* 2006; 192: 82-86. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.01.001.
- [9] Menendez ME, Ring D, Bateman BT. Preoperative opioid misuse is associated with increased morbidity and mortality after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2402-2412. doi: 10.1007/s11999-015-4173-5.
- [10] Cancienne JM, Patel KJ, Browne JA, Werner BC. Narcotic use and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 113-118. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.006.
- [11] Bell K, Shohat N, Goswami K, Tan T, Kalbani I, Parvizi J. Preoperative opioids increases the risk of periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Oct; 33: 3246-3251.
- [12] Bedard NA, DeMik DE, Dowdle SB, Owens JM, Liu SS, Callaghan JJ. Does preoperative opioid use increase the risk of early revision total hip arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018; 33: S154-S156. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.018.
- [13] Ben-Ari A, Chansky H, Rozet I. Preoperative opioid use is associated with early revision after total knee arthroplasty: a study of male patients treated in the Veterans Affairs system. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1-9. doi: 10.2106/JBJS.16.00167.
- [14] Starr J, Rozet I, Ben-Ari A. A risk calculator using preoperative opioids for prediction of total knee revision arthroplasty. *Clin J Pain.* 2018; 34: 328-331. doi: 10.1097/AJP.0000000000000544.

Alexander Rondon, Samuel Wellman, Camila Novaes de Santana

问题 11: 焦虑/抑郁和情绪障碍是否会增加 SSI/PJI 的风险? 如果答案是肯定的,应该采取哪些相应的措施来降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 有新的证据表明,抑郁和焦虑等情感障碍会增加 PJI 的风险。尽管已经从生理和心理方面对这种关联提供了解

释,但尚不清楚在手术前调节或治疗这些疾病是否会降低 PJI 的风险。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 88%;反对: 4%;弃权: 8%。绝对多数,强烈共识。

阐释

近期的研究表明,情绪障碍(如抑郁和焦虑)可增加 SSI/PJI 的风险^[1]。这种关联有生理和心理两方面的原因。抑郁症已被证明可刺激促炎细胞因子(如 IL-6)的产生,并促进细胞免疫应答的下调(自然杀伤细胞活化和 T 辅助细胞复制)^[2,3]。IL-6 分泌增多可以刺激促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin-releasing hormone, CRH)的分泌,增加血中促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和皮质醇的产生,从而抑制某些免疫反应^[2,4]。患有抑郁症和焦虑症的患者很可能对自我保护和护理很疏忽,这使他们发生 SSI/PJI 的风险更高^[5,6]。情感障碍的患者很可能是吸烟者,也很有可能营养不良而患有贫血,还有可能酗酒或离群居住,所有这些都使他们发生 SSI/PJI 的风险更高^[7-12]。

虽然抑郁症和 PJI 之间的联系仍然需要进一步研究,但在几项国家登记研究中,抑郁症已被证明是 PJI 在初次 TKA 后的独立危险因素^[13-16]。Browne 等报道,关节置换术人群中抑郁症的发生率为 10.0%^[14]。该研究还发现,抑郁症与术后感染风险增加有关(OR 1.33)^[14]。Bozic 等的回顾性病例对照研究发现,抑郁症与 THA 患者 PJI 风险增加独立相关(HR 1.28)^[17]。类似地,另一项关于初次 THA 的单中心回顾性研究发现抑郁症与 PJI 显著相关^[18]。此外,对 66 项观察性研究(23 项前瞻性研究,43 项回顾性研究)的系统评价和荟萃分析显示,TKA/THA 后抑郁症患者 PJI 风险显著增加(RR 1.48, 95%CI 1.13~1.95)^[19]。

其他精神疾病,如双相情感障碍和精神分裂症,也与 PJI 有关。Kheir 等证实患有精神病和抑郁症的患者在术后 90 天(OR 3.334, $P=0.049$)、2 年(OR 3.94, $P=0.004$)和任何时间点(OR 4.32, $P=0.002$)发生 PJI 的概率均增加^[20]。此外, Klement 等的研究表明,患有任何精神疾病(双相情感障碍、抑郁症和精神分裂症)的患者接受择期初次 TKA 和初次 THA 后,发生 PJI 的风险增加(TKA 的 OR 2.17, $P<0.001$; THA 的 OR 2.26, $P<0.001$)^[15,16]。

虽然有大量证据表明抑郁症是 PJI 的独立危险因素,但有限的证据表明控制或治疗抑郁症可使 PJI 风险降低。Yao 等最近对 20 000 多名关节置换术患者进行了回顾性研究,证明围术期抗抑郁药的使用与翻修或 PJI 风险增加无关。然而,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)使用者确实降低了全因翻修(各种原因导致翻修)和无菌翻修的风险^[21]。一项对 140 例接受颈椎前路椎间盘切除和融合术的患者进行的回顾性研究发现,与既往无抑郁症史的对照组相比,手

术前使用 6 个月以上抗抑郁药的患者其自我报告的预后与上述结果相类似^[22]。然而,将来有必要进行前瞻性干预研究来调查抑郁症的治疗方式对关节置换术患者 PJI 风险的影响。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015; 3: 233. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.
- [2] Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res.* 2002; 53: 873-876.
- [3] Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001; 25: 767-780.
- [4] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 902-907. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [5] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2101-2107.
- [6] Lysaker PH, Dimaggio G, Buck KD, Callaway SS, Salvatore G, Carcione A, et al. Poor insight in schizophrenia: links between different forms of metacognition with awareness of symptoms, treatment need, and consequences of illness. *Compr Psychiatry.* 2011; 52: 253-260. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.07.007.
- [7] Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders; results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 807-816. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.807.
- [8] Conway KP, Compton W, Stinson FS, Grant BF. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders; results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67: 247-257.
- [9] Pratt LA, Brody DJ. Depression and smoking in the U.S. household population aged 20 and over, 2005-2008. *NCHS Data Brief.* 2010; 1-8.
- [10] Hawton A, Green C, Dickens AP, Richards SH, Taylor RS, Edwards R, et al. The impact of social isolation on the health status and health-related quality of life of older people. *Qual Life Res.* 2011; 20: 57-67. doi: 10.1007/s11136-010-9717-2.
- [11] Smoliner C, Norman K, Wagner KH, Hartig W, Lochs H, Pirlich M. Malnutrition and depression in the institutionalised elderly. *Br J Nutr.* 2009; 102: 1663-1667. doi: 10.1017/S0007114509990900.
- [12] Stewart R, Hirani V. Relationship between depressive symptoms, anemia, and iron status in older residents from a national survey population. *Psychosom Med.* 2012; 74: 208-213. doi: 10.1097/PSY.0b013e3182414f7d.
- [13] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 130-137. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [14] Browne JA, Sandberg BF, D'Apuzzo MR, Novicoff WM. Depression is associated with early postoperative outcomes following total joint arthroplasty: a nationwide database study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 481-483. doi: 10.1016/j.arth.2013.08.025.
- [15] Klement MR, Nickel BT, Penrose CT, Bala A, Green CL, Wellman SS, et al. Psychiatric disorders increase complication rate after primary total knee arthroplasty. *Knee.* 2016; 23: 883-886. doi: 10.1016/j.knee.2016.05.007.
- [16] Klement MR, Bala A, Blizzard DJ, Wellman SS, Bolognesi MP, Seyler TM. Should we think twice about psychiatric disease in total hip arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 221-226. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.063.
- [17] Bozic KJ, Ward DT, Lau EC, Chan V, Wetters NG, Naziri Q, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: a case control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 154-6. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.015.
- [18] Radtke K, Tetzlaff T, Vaske B, Ettinger M, Claaßen L, Flörkemeier T, et al. Arthroplasty-center related retrospective analysis of risk factors for periprosthetic joint infection after primary and after revision total hip arthroplasty. *Technol Health Care.* 2016; 24: 721-728. doi: 10.3233/THC-161158.
- [19] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM

- Team. patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11: e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866.
- [20] Kheir MM, Kheir YN, Tan TL, Ackerman CT, Rondon AJ, Chen AF. Increased complications for schizophrenia and bipolar disorder patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1462 - 1466. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.006.
- [21] Yao JJ, Maradit Kremers H, Kremers WK, Lewallen DG, Berry DJ. Perioperative inpatient use of selective serotonin reuptake inhibitors is associated with a reduced risk of THA and TKA revision. *Clin Orthop Relat Res*. 2018; 476: 1191 - 1197. doi: 10.1007/s11999-0000000000000098.
- [22] Elsamadicy AA, Adogwa O, Cheng J, Bagley C. Pretreatment of depression before cervical spine surgery improves patients' perception of postoperative health status: a retrospective, single institutional experience. *World Neurosurg*. 2016; 87: 214 - 219. doi: 10.1016/j.wneu.2015.11.067.

Andrew Battenberg, Kier Blevins

问题 12: 维生素 D 缺乏症 (vitamin D deficiency, VDD) 是否会增加关节置换手术患者术后 SSI/PJI 的风险?

建议: 不明确。VDD 可能减少维生素 D 介导的非特异性和特异性免疫反应,从而可能增加关节置换手术患者的 SSI 和 (或)PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 82%;反对: 5%;弃权: 13%。绝对多数,强烈共识。

阐释

维生素 D 影响免疫系统功能的确切机制尚不清楚。大量研究表明,维生素 D 对非特异性和特异性免疫反应具有调节作用^[1-6]。维生素 D 已被证明可通过调节单核细胞的细胞分泌,以及调节抗菌肽 (anti-microbial peptide, AMP) 和细胞因子的产生来激活非特异性免疫系统以杀死细菌^[1,2]。维生素 D 通过调节树突状细胞、T 细胞和 B 细胞中的旁分泌来激活特异性免疫应答^[1]。

在骨科领域的文献中,VDD 和 SSI/PJI 风险的相关临床证据是有限的。在一项前瞻性研究中,测量患者的血清 25-羟维生素 D 水平,发现在 64% 的初次 TJA 患者中存在 VDD,52% 的假体无菌性松动患者中存在 VDD,86% 的 PJI 患者存在 VDD——与其他对照组相比,PJI 组的差异具有统计学意义^[7]。一项关于关节翻修手术的回顾性病例对照研究也有类似的结论,PJI 患者比无菌性松动的患者更有可能患有 VDD (分别为 72.7% 和 48.4%)^[8]。此外,翻修关节置换手术人群中 VDD 的患病率为 55%,而初次关节置换手术人群为 39%。重要的是,当控制其他营养参数如白蛋白和转铁蛋白时,VDD 仍然可预测因 PJI 而行的翻修手术^[8]。

到目前为止,还没有关于补充维生素 D 和 SSI/PJI 风险关系的临床研究。在 PJI 小鼠模型中,与接受“救援性”维生素 D 补充的 VDD 小鼠相比,VDD 小鼠的细菌负荷增加^[9]。正常小鼠和接受维生素 D 补充的小鼠的细菌负荷均减少。

VDD 很常见,美国成人中的发生率为 42%,关节置换手术患者中的比例为 24%~65%^[10-14]。作为 SSI 和 PJI 的潜在的可调节的风险因素,VDD 是未来研究的重要领域。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011; 86: 23 - 62. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00002-2.
- [2] Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2011; 3: 220 - 229. doi: 10.4161/derm.3.4.15027.
- [3] Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D is required for IFN- γ -mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med*. 2011; 3: 104ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.3003045.
- [4] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770 - 1773. doi: 10.1126/science.1123933.
- [5] van Etten E, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogs of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89: 89 - 90; 457 - 459. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.017.
- [6] van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005; 97: 93 - 101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
- [7] Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop*. 2014; 38: 1499 - 1504. doi: 10.1007/s00264-014-2338-6.
- [8] Traven SA, Chiaromonte AM, Barfield WR, Kirkland PA, Demos HA, Schutte HD, et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels. *J Arthroplasty*. 2017; 32: S193 - S196. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.038.
- [9] Hegde V, Dworsky EM, Stavrakis AI, Loftin AH, Zoller SD, Park HY, et al. Single-dose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1737 - 1744. doi: 10.2106/JBJS.16.01598.
- [10] Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011; 31: 48 - 54. doi: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.
- [11] Nawabi DH, Chin KF, Keen RW, Haddad FS. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 496 - 499. doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23535.
- [12] Jansen JA, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013; 95: 569 - 572. doi: 10.1308/rcsann.2013.95.8.569.
- [13] Lavernia CJ, Villa JM, Iacobelli DA, Rossi MD. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 681 - 686. doi: 10.1007/s11999-013-3172-7.
- [14] Naylor B, King A, Voges S, Blackwell T, Huff R, Schutte H. Exploration of serum 25-hydroxy vitamin D in total joint arthroplasty within a subtropical climate. *Reconstr Rev*. 2017; 7. doi: 10.15438/rr.7.3.186.

问题 13: 术前贫血是 SSI/PJI 的危险因素吗?

建议: 根据现有证据,术前贫血(以男性血红蛋白低于 13.0 g/dL、女性低于 12.0 g/dL 为定义)是 TJA 术后 SSI/PJI 的独立危险因素。

证据等级: 中级。

代表投票: 同意: 89%;反对: 8%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

贫血是一种常见疾病,估计 21%~35%的初次 TJA 患者患有贫血^[1,2]。贫血通常表现为一系列合并症的一部分,难以单独研究。然而,近来有研究表明,术后并发症与术前贫血之间存在联系^[3-13]。大多数骨科文献侧重于 TJA,但其中有一项研究是针对全踝关节置换术(total ankle arthroplasty, TAA)相关的术前贫血^[14]。TJA 术后最危险的并发症之一是 PJI 或 SSI,随着每年进行的关节置换术的数量持续增加,预防 PJI/SSI 将是至关重要的。虽然 PJI/SSI 比较罕见,但这种破坏性的并发症使得并发症发病率和病死率增加,并且增加很多经济负担^[4,13,15]。一些有据可循的患者相关的危险因素可使 PJI 发病率增加,这些危险因素包括风湿病、糖尿病和肥胖^[4,16]。在某些情况下,在术前对这些慢性病进行管控,可以在术前降低相关风险^[16]。术前贫血最常见的定义由世界卫生组织(World Health Organization, WHO)给出: 男性血红蛋白值低于 13.0 g/dL,女性血红蛋白值低于 12.0 g/dL。术前贫血是一个已被发现和充分评估的危险因素,是包括 PJI 在内的术后并发症的独立危险预测因素^[2,4,5,10,11,17,18]。

截至目前,较为有说服力的研究是一项回顾性的病例对照研究,该研究表明,与匹配的对照组相比,男性患者术前血红蛋白值低于 13.0 g/dL、女性患者低于 12.0 g/dL,其术后总体并发症发生率较高(OR 2.11)^[11]。该队列包括 2 576 名(19%)贫血患者,与 10 987 名血红蛋白在正常范围的患者相匹配。在控制其他重要合并症后,贫血队列的总体并发症发生率为 33.2%,而非贫血队列为 15.4%。该研究中与我们讨论相关的内容为: 贫血患者的感染率为 4.5%,而非贫血患者的感染率为 1.12%(OR 2.83, 95%CI 1.78~4.51; $P < 0.000 1$)^[11]。

Bozic 等根据政府的医疗保险人口中的数据进行的一对证据等级为 II 级的研究显示, TJA 中贫血的调整风险比分别为 1.36 和 1.26($P = 0.034 7$ 和 $P = 0.001 4$)^[17,18]。在一项证据等级为 III 级的研究中, Greenky 等特别研究了术前贫血与 PJI 之间的关系,报道贫血与术后 PJI 风险独立相关,其调整比值比为 1.95(1.38~2.56)^[5]。

Swenson 等回顾了一系列医疗机构确诊的 PJI 患者,发现在这种情况下术前贫血导致开放式清创和聚乙烯更换的成功率降低^[10]。他们证实术前贫血患者手术失败的

比值比为 6.7(CI 2.2~22.4, $P = 0.001 3$)。他们发现,如果葡萄球菌感染与术前贫血同时存在,则灌洗和清创更容易失败,而在没有这两个因素的情况下,接受灌洗和清创的患者的成功率达到 97.1%,其成功标准为假体能够维持稳定,无须进行额外手术或终身口服抗生素^[10]。

目前的数据表明,术前贫血的患者术后发生 PJI 的可能性比接受手术的非贫血患者更高。虽然得出这一结论的研究很少,但它们在大型的政府数据的队列研究和机构登记中独立证实了这一结论。尽管这些研究的调整后比值比不同(1.26~2.11),但均表明男性血红蛋白值低于 13.0 g/dL 或女性血红蛋白值低于 12.0 g/dL 是 PJI 的独立危险因素^[5,10,11,15,17,18]。

目前尚不清楚,究竟是术前贫血本身(无论如何管控)是一个风险因素,还是为了治疗贫血而进行的同种异体输血带来了感染风险。术前贫血也是围术期输血的最明显预测指标,即使在使用常规氨甲环酸时也是如此^[19-21]。并且,同种异体输血与 SSI/PJI 独立相关^[7,22,23]。需要对该领域进行进一步的研究,最好是进行强有力的大规模多中心试验。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 2-10.
- [2] Goodnough LT, Vizmeg K, Sobecks R, Schwarz A, Soegiarso W. Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs. *Vox Sang.* 1992; 63: 90-95.
- [3] Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg.* 2007; 5: 89-94.
- [4] Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015; 3: 233.
- [5] Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2695-2701.
- [6] Guinn NR, Guercio JR, Hopkins TJ, Grimsley A, Kurian DJ, Jimenez MI, et al. How do we develop and implement a preoperative anemia clinic designed to improve perioperative outcomes and reduce cost? *Transfusion.* 2016; 56: 297-303.
- [7] Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1945-1951.
- [8] Lu M, Sing DC, Kuo AC, Hansen EN. Preoperative anemia independently predicts 30-day complications after aseptic and septic revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S197-S201.
- [9] Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017; 72: 233-247.
- [10] Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, Zurlo JJ, Davis CM 3rd. Preoperative anemia is associated with failure of open debridement

- polyethylene exchange in acute and acute hematogenous prosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1855 - 1860.
- [11] Viola J, Gomez MM, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Preoperative anemia increases postoperative complications and mortality following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 846 - 848.
- [12] Zhang S, Huang Q, Xu B, Ma J, Cao G, Pei F. Effectiveness and safety of an optimized blood management program in total hip and knee arthroplasty: a large, single-center, retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e9429.
- [13] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 2177 - 2184.
- [14] Althoff A, Cancienne JM, Cooper MT, Werner BC. Patient-related risk factors for periprosthetic ankle joint infection: an analysis of 6977 total ankle arthroplasties. *J Foot Ankle Surg*. 2018; 57: 269 - 272.
- [15] Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 61 - 65.e1.
- [16] Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World J Orthop*. 2014; 5: 362 - 367.
- [17] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 130 - 137.
- [18] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 794 - 800.
- [19] Klement MR, Peres-Da-Silva A, Nickel BT, Green CL, Wellman SS, Attarian DE, et al. What should define preoperative anemia in primary THA? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 2683 - 2691.
- [20] Macmpel JF, Wickramasinghe NR, Clement ND, Brenkel IJ, Walmsley IJ. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogenic blood transfusion after total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016; 98 - b: 490 - 497.
- [21] Yeh JZ, Chen JY, Bin Abd Razak HR, Loh BH, Hao Y, Yew AK, et al. Preoperative haemoglobin cut-off values for the prediction of post-operative transfusion in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3293 - 3298.
- [22] Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 34 - 37.
- [23] Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative allogenic red blood-cell transfusion associated with surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 288 - 294.

Riaz Khan, Vasili Karas, Jonathan Coward

问题 14: 针对贫血可以进行哪些术前优化措施以增加血红蛋白浓度?

建议: 文献表明,给予铁剂和(或)红细胞生成素(erythropoietin,EPO)可增加术前血红蛋白浓度,减少术后异体输血的需要。然而,铁剂只对缺乏的患者有效,并且还有许多副作用。考虑到 EPO 售价较贵,尚未发现单纯为了避免围术期输血而在术前使用 EPO 具有较好的经济学获益。需要进一步的研究来评估术前异体输血的风险和好处。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 3%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前的文献提出了几种增加术前血红蛋白的策略,包括补铁、EPO 注射和术前输血。

建议的初始管理策略是纠正任何缺乏的物质(如铁、叶酸、铁蛋白、维生素 B₁₂等)。如果发现患者缺铁,可以单独用铁剂来提高血红蛋白水平,静脉注射或口服均可^[1]。口服铁剂很便宜,但需要 2~3 个月才能起效^[2]。口服铁剂还与较高的胃肠道副作用相关。2015 年一项系统评价和荟萃分析调研了 43 项 RCT,比较口服铁剂、静脉注射铁剂和安慰剂,发现口服与静脉注射制剂相比有更多胃肠道副作用(OR 3.05),口服与安慰剂相比的 OR 值为 2.32。胃肠道副作用的增加反过来降低了对铁剂治疗的依从性^[3]。静脉注射铁剂更贵,但可在 2~4 周内提高血红蛋白水平,具体取决于治疗前血红蛋白水平和缺铁程度。静脉铁剂的副作用很少,且通常是轻微的,但是一项系统评价记录了罕见的过敏反应病例,在 2 186 例铁剂输注中出现了 8 例^[4]。

对于所有患者,无论血清铁水平如何,术前均补铁来提高血红蛋白水平是一个更有争议的干预措施。这是由于文献存在相互矛盾、治疗的副作用以及实现明显的围术期血红蛋白改善所需的治疗时间具有模糊性。Cuenca 等研究表明,在手术前 30~45 天使用补充铁剂、维生素 C 和叶酸使得没有血液学缺陷的初次 TKA 患者的输血率降低

(5.8% vs. 32%)^[5]。Cuenca 等做了进一步研究,从 2004 年起,在没有血液学缺陷的股骨颈骨折患者入院时和手术前静脉输注铁剂,并与对照组相比。他们得出结论,静脉输注铁剂使术后输血率降低^[6]。然而,Lachance 等的研究对上述观点进行了反驳,他们的研究显示在手术前补充 3 周铁剂的 TJA 患者的术后输血率没有差异^[7]。此外,补铁也会导致较多的副作用,包括便秘(33%)、心烧灼感(13.8%)和腹痛(12.6%)^[7]。这些研究的一个局限是没有提到术前血红蛋白水平的改善。

术前给予 EPO 已普遍证实可提升术前血红蛋白水平,减少术后异体输血,但此法有其局限性。在一项系统综述中^[8],纳入了 8 项研究(5 项随机对照试验和 3 项队列研究),调研大型骨科手术的患者术前使用 EPO 联合口服或静脉注射铁剂的影响,并设置几个对照组^[8]。治疗后,EPO 组的平均术前血红蛋白为(14.3±0.3) g/dL,对照组是(12.4±0.4) g/dL^[8]。包括随机对照试验在内的多项研究显示,EPO 可以降低术后同种异体输血率^[9]。

这些研究表明,与常规治疗相比,EPO 治疗后同种异体输血可显著减少^[10-12]。此外,在一项包括 26 项试验和 3 560 名参与者的荟萃分析中,Alsaleh 等发现,术前使用红细胞生成刺激剂减少了接受髋关节和膝关节手术的患者同种异体输血率(RR 0.48,95%CI 0.38~0.60,P<0.001),且没有增加发生血栓的风险^[13]。目前,使用 EPO

的最大阻碍因素仍然是成本问题^[14]。Bedair 等对为了避免输血而在术前使用 EPO 的 TJA 患者进行了成本分析^[14]。他们发现,与不使用 EPO 相比,使用 EPO 的成本更高(2 632.00 美元对 2 284.00 美元),并且,如果 EPO 低于 225 美元/剂,才能使使用成本更低。类似地,So-Osman 等在其 RCT 研究中,报道术前使用 EPO 时,使得 TJA 患者平均每次避免输血的费用为 7 300 欧元或约 9 000 美元,因此作者认为 EPO 过于昂贵^[9]。

对铁剂、EPO 和氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)的组合也进行了研究。Zhang 等对接受择期髋关节和膝关节置换术患者的优化血液管理的安全性和有效性进行了前瞻性研究,比较 TXA 添加或不添加铁剂和 EPO 的情况^[15]。该研究表明,TXA、铁剂和 EPO 的联合使用减少了总失血量、输血率和血红蛋白下降,而不增加静脉血栓或病死率^[15]。

另一种增加术前血红蛋白的方法是术前输血。2010 年一项系统评价评估了 4 项队列研究,每项研究均有 100 名以上患者,比较了术前自体输血与常规治疗^[8]。结果表明,术前输血减少了术后输血的需要。然而,该研究没有具体提及术前血红蛋白浓度的改善,也没有说明可能与输血相关的其他临床结果或不良事件^[8]。

总之,有限的证据表明常规给予铁剂和术前输血可增加术前血红蛋白,有中等证据表明 EPO 可增加术前血红蛋白。口服铁剂可用于治疗铁缺乏症,但如果常规使用并不是非常有效,并且具有较多的副作用,特别是胃肠道副作用。EPO 被证明对增加术前血红蛋白更有效,但价格较昂贵。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* (London, England). 2013; 381: 1855 - 1865.

- [2] Nørgaard A. International Society for Blood Transfusion — Preoperative optimisation of haemoglobin. <http://www.wisbtweb.org/working-parties/clinical-transfusion/3-pre-operative-optimisation-of-haemoglobin>. Accessed May 13, 2018.
- [3] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0117383.
- [4] Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013; 347: f4822.
- [5] Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez F, Cardona R, Perez-Serrano L, Munoz M. Preoperative haematinics and transfusion protocol reduce the need for transfusion after total knee replacement. *Int J Surg*. 2007; 5: 89 - 94.
- [6] Cuenca J, Garcia-Erce JA, Munoz M, Izuel M, Martinez AA, Herrera A. Patients with peritrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion*. 2004; 44: 1447 - 1452.
- [7] Lachance K, Savoie M, Bernard M, Rochon S, Fafard J, Robitaille R, et al. Oral ferrous sulfate does not increase preoperative hemoglobin in patients scheduled for hip or knee arthroplasty. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 764 - 770.
- [8] Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010; 113: 482 - 495.
- [9] So-Osman C, Nelissen RG, Koopman-van Gemert AW, Kluyver E, Poll RG, Onstenk R, et al. Patient blood management in elective total hip- and knee-replacement surgery (Part 1): a randomized controlled trial on erythropoietin and blood salvage as transfusion alternatives using a restrictive transfusion policy in erythropoietin-eligible patients. *Anesthesiology*. 2014; 120: 839 - 851.
- [10] Deutsch A, Spaulding J, Marcus RE. Preoperative epoetin alfa vs. autologous blood donation in primary total knee arthroplasty. *Arthroplasty*. 2006; 21: 628 - 635.
- [11] Stowell CP, Chandler H, Jove M, Guilfoyle M, Wacholtz MC. An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. *Orthopedics*. 1999; 22: s105 - s112.
- [12] Weber EW, Slappendel R, Hemon Y, Mahler S, Dalen T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22: 249 - 257.
- [13] Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1463 - 1472.
- [14] Bedair H, Yang J, Dwyer MK, McCarthy JC. Preoperative erythropoietin alpha reduces postoperative transfusions in THA and TKA but may not be cost-effective. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 590 - 596.
- [15] Zhang S, Huang Q, Xu B, Ma J, Cao G, Pei F. Effectiveness and safety of an optimized blood management program in total hip and knee arthroplasty: a large, single-center, retrospective study. *Medicine*. 2018; 97: e9429.



Riaz Khan, Vasili Karas, Jonathan Coward

问题 15: 升高术前血红蛋白浓度的措施会影响术后 SSI/PJI 的发生率吗?

建议: 尽管尚无证据表明优化术前血红蛋白水平可以减少 SSI/PJI 的发生率,我们仍然建议在术前尽可能纠正贫血状态。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 90%;反对: 4%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

由于有中等质量的证据表明术前贫血与 SSI/PJI 风险增高有关,而且我们有可用的措施来升高术前血红蛋白浓度,我们下一步自然是要研究改变术前的贫血状态是否能够降低 SSI/PJI 的风险。然而,目前尚无研究来观察术前血红蛋白升高是否能减少术后 SSI/PJI。有研究证明,治疗术前贫血能够减少术后输血率^[1],而后者也是与 PJI

相关的危险因素^[2-4],但升高的术前血红蛋白水平和 SSI/PJI 降低之间的直接关联性尚未得到肯定。这一信息将会是非常重要的,因为它有助于让医生在治疗贫血的潜在益处与术前铁剂治疗的已知风险和费用之间进行权衡。除非有支持给予 EPO 和(或)铁剂能够安全地减少 SSI/PJI 的证据出现,我们无法推荐在 TJA 前仅仅为了降低感染风险而常规使用这些措施。

(肖刻/翁习生·译 曹力/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Guinn NR, Guercio JR, Hopkins TJ, Grimsley A, Kurian DJ, Jimenez MI, et al. How do we develop and implement a preoperative anemia clinic designed to improve perioperative outcomes and reduce cost? *Transfusion*. 2016; 56: 297-303.
- [2] Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1945-1951.
- [3] Browne JA, Adib F, Brown TE, Novicoff WM. Transfusion rates are increasing following total hip arthroplasty: risk factors and outcomes. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 34-37.
- [4] Everhart JS, Sojka JH, Mayerson JL, Glassman AH, Scharschmidt TJ. Perioperative allogeneic red blood-cell transfusion associated with surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 288-294.

1.3 与患者相关的风险管控(局部因素)

Ran Schwarzkopf, Jonathan Danoff, Arash Aalirezaie, David Choon, Peter Gold, Afshin Anoushiravani

问题 1: 同一关节既往手术史(无论是否放置内植物)是否增加关节置换术后发生 SSI/PJI 的风险?

建议: 开放式的手术, 无论是否置入内植物, 都会增加同一关节接受关节置换术后发生 SSI/PJI 的风险。因此我们建议择期关节置换的患者在此类手术后至少过 6 个月再进行关节置换。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 6%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

先前有破坏关节囊的手术操作与后续手术后 PJI/SSI 的风险增加存在联系。在一项前瞻性的病例对照研究中, Berbari 等^[1]调查了在进行累及了关节囊的手术之后进行髋、膝关节置换的患者, 发现这类患者的 PJI [HR 1.74 (1.23~2.47), $P=0.002$] 和 SSI [HR 1.66 (1.16~2.39), $P=0.006$] 发生率显著增加。既往损伤或者手术的程度和范围会影响术后感染风险的高低。一项研究发现, 有骨折史与有软组织损伤史的患者相比, TKA 后发生 PJI/SSI 的风险更高 (RR 5, $P=0.04$)。此外, 有切开复位内固定 (open reduction internal fixation, ORIF) 手术史的患者 (31%) 比有关节镜手术史的患者 (3.3%) 存在更高的感染率^[2]。

关节镜是治疗早期关节炎所致机械性症状的一种有效手段, 目前并没有强有力的证据指出有髋、膝关节关节镜手术史的患者有更高的 PJI 风险。有些回顾性的研究和病例对照研究对此做了评估, 没有一项研究的结果得出关节镜术后 TJA 患者的感染风险增加^[3-7]。

但是, 上面提到的这几项研究并没有考虑关节镜手术和初次关节置换手术之间的时间间隔长度。正如 Werner 等在一项利用全国数据库中的 681 例患者进行的队列研究中所示, 关节镜手术与关节置换手术之间的间隔期长短或是一个重要的问题, 在膝关节镜术后 6 个月内行膝关节置换术会增加感染风险 (OR 2)^[4]。与此相反, Viste 等^[5]发现在膝关节镜术后 1 年内行关节置换术, 感染和其他并发症风险并不会增加, Piedade 等^[8,9]也发现两次手术的时间间隔长短不影响并发症和手术失败的风险。

对于髋关节镜的影响, 可提供的文献更为有限。Haughom 等通过一项 84 例患者的病例对照研究, 平均随访时限为 3.3 年, 发现有或者无关节镜手术史的患者各有 1 例发生 PJI^[10], 和其他这类研究得出的结论是一致的^[11-15]。目前对于髋关节镜术后髋关节置换患者, 并没有证据证明存在某个确定的安全间隔期来降低感染的发生。

另外一个常见的膝关节手术是前交叉韧带 (anterior cruciate ligament, ACL) 重建。接受这一手术的患者中有一些会罹患膝关节炎并最终需要接受关节置换术。有多位学者^[2,16-19]研究了这类患者 PJI 发生率是否会增加。一项新西兰的研究回顾了 64 566 例初次 TKA 患者之后得出结论, 6 个月内 ($P=0.046$) 和 1 年内 ($P=0.01$) 的膝部大手术会使得由于 PJI 导致的翻修率增加 2~3 倍。既往有韧带重建史 (OR 2.04, 95%CI 0.75~5.53) 或截骨术的患者 (OR 2.72, 95%CI 1.33~5.56) 膝关节置换术后 PJI 的风险尤其增加^[2]。Hoxie 等回顾了小样本的患者队列, 发现 ACL 重建与 PJI 发生无显著联系^[16]。与此相反, Watter 等^[18]研究发现, 先前 ACL 重建术患者 (除外有骨折史或截骨史患者) PJI 发生率显著增高 (病例组 PJI 3.3%, 对照组 0, $P=0.04$)。同时先前 ACL 重建术患者 TKA 手术时间也更长 ($P<0.001$)。Pancio 等^[19]注意到多韧带重建术患者感染率大于 7% 而未行韧带重建术患者小于 1% (OR 9, 95%CI 1~78, $P=0.047$)。韧带重建术增加后续 TKA 的手术风险或可由以下几个方面解释, 包括异物置入、手术时间延长、软组织条件变差、关节纤维化、手术史所致的解剖层次不清。

THA 是髋关节撞击征继发骨关节炎的优选治疗措

施。但是髌关节撞击征截骨术后行 THA 的患者并没有被详细地研究。一项 Rothman 研究所的包括 50 位这类患者的研究中,并没有观测到既往的股骨髓臼成形手术会增加包括感染在内的并发症的风险。

越来越多的医生采用髌臼周围/旋转截骨术来治疗年轻患者髌关节发育不良和旋转畸形。这类患者最终或需 THA 来治疗关节炎,但只有很少的一部分研究关注到了这类患者的感染风险是否增高。两项配对队列的回顾研究没有检测到感染风险增加^[20,21]。因此根据现有的证据,髌部手术史(关节镜手术、股骨髓臼成形或骨盆截骨)并未显著增加全髌术后 PJI 发生的风险。一项回顾性研究发现骨坏死行保髌手术后失败的患者,PJI 发生率并未显著增高,但 SSI 发生率增高(8.1%, $P=0.005$),先前是开放式手术者尤其(10%, $P=0.003$),先前无手术史的患者 SSI 发生率为 0^[22]。

新鲜异体骨软骨移植术可有效治疗膝关节软骨缺损。然而这些患者最终或需要行关节置换术。先前软骨移植对 TKA 术后感染的影响目前并不清楚。Steinhoff 等^[23]回顾了 39 例这样的患者,发现此类患者 TKA 失败率显著增加,达 31.4%。其中所有随访时间达 1 年的患者 11 例需要在 10 年后再次手术,2 例是因为感染(5.7%)。这些研究和 Morag 等(35 例 TKA 失败率 17%)^[24]的结论是一致的,尽管没有患者因为感染翻修。先前有多次膝关节手术史的患者 TKA 后转归会更差,感染翻修率会更高。

相关研究提示,ORIF 术后保留内植物的患者感染率更高。Suzuki 等^[25]发现此类患者 TKA 术后感染率增高(25%, $OR\ 26,95\%CI\ 4.5\sim 151,P<0.05$)。作者认为切口周围血供的损害会增加感染风险,并建议此类患者应用抗生素骨水泥(antibiotic-loaded bone cement,ALBC)或者延长抗生素使用时间。然而,Manrique 等^[26]的队列研究发现术前有内植物的患者行 TKA,其感染率无显著增加。在另一项研究中,术前有内植物留存的患者,TKA 后发生 SSI 的风险(10.9%)较无内植物的患者(4.5%)高($HR\ 2.59,95\%CI\ 0.78\sim 8.57,P=0.12$)^[9]。

Klatte 等^[27]回顾了 124 例有膝关节手术史并放置过内植物,后续行 TKA 的患者。研究者应用一期手术并报道了一例亚急性(术后 7 个月)感染的患者。在 THA 患者中也有相似报道(109 例患者,1 例感染)^[28]。Archibeck 等^[29]回顾了 102 例髌臼骨折内固定失败后行 THA 的患者,尽管只有 50 例患者随访时间达到 2 年,有 11.8%(12 例)的患者出现了早期并发症。研究报道了髌臼骨折患者的转归结果不如初次置换的患者的转归^[30-36]。转归具体到感染,不同研究的结果会存在争议。其中有些病例对照研究报道了在髌臼内固定术后行 THA 患者中 PJI 发生率升高的情况^[35,37,38]。

截骨是一种保关节的手术,可应用于对保守治疗无效的年轻患者中。Nelson 等^[40]回顾了 9 名股骨远端截骨术后行 TKA 的患者(共 11 例膝),患者术后没有感染并

症,但在功能和影像学的转归存在实质上的差异,这说明这类患者的手术难度升高、预后相对较差。Bergenudd 等和 Faralli 等^[41,42]的研究显示,胫骨近端外翻截骨术后行 TKA 患者的术后并发症发生率增高。

TJA 术前取内植物或可减少感染发生。TJA 术前大于 4 个月取内植物,只有 1 例糖尿病患者发生了浅表感染,所有患者没有发生深部感染^[39]。一项多中心研究回顾了内侧开口和外侧闭合胫骨高位截骨术后行 TKA 的患者,其中有 98.5%的患者取了内植物,患者的感染率为 3.6%,取内植物所需的切口数并不影响感染风险的增减。

根据现有的文献,骨折或内固定术后行 TJA 患者的转归仍存在争议。根据一些文献可以推测,TJA 术前手术史或保留内植物可增加 TJA 手术的复杂性并使得预后相对较差,包括可能使继发感染的可能性增大。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33: 774 - 781. doi: 10.1086/666641.
- [2] Ge DH, Anoushiravani AA, Kester BS, Vigdorichik JM, Schwarzkopf R. Preoperative diagnosis can predict conversion total knee arthroplasty outcomes. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 124 - 129. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.019.
- [3] Brophy RH, Gray BL, Nunley RM, Barrack RL, Clohisy JC. Total knee arthroplasty after previous knee surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 801 - 805. doi: 10.2106/JBJS.M.00105.
- [4] Werner BC, Burrus MT, Novicoff WM, Browne JA. Total knee arthroplasty within six months after knee arthroscopy is associated with increased postoperative complications. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1313 - 1316. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.023.
- [5] Viste A, Abdel MP, Ollivier M, Mara KC, Krych AJ, Berry DJ. Prior knee arthroscopy does not influence long-term total knee arthroplasty outcomes and survivorship. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3626 - 3631. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.052.
- [6] Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. Is previous knee arthroscopy related to worse results in primary total knee arthroplasty? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009; 17: 328 - 333. doi: 10.1007/s00167-008-0669-9.
- [7] Issa K, Naziri Q, Johnson AJ, Pivec R, Bonutti PM, Mont MA. TKA results are not compromised by previous arthroscopic procedures. *J Knee Surg.* 2012; 25: 161 - 164. doi: 10.1055/s-0032-1313755.
- [8] Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. Is previous knee arthroscopy related to worse results in primary total knee arthroplasty? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009; 17: 328 - 333. doi: 10.1007/s00167-008-0669-9.
- [9] Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. TKA outcomes after prior bone and soft tissue knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21: 2737 - 2743. doi: 10.1007/s00167-012-2139-7.
- [10] Haugom BD, Plummer DR, Hellman MD, Nho SJ, Rosenberg AG, Della Valle CJ. Does hip arthroscopy affect the outcomes of a subsequent total hip arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1516 - 1518. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.008.
- [11] Zingg PO, Schallberger A, Rüdiger HA, Poutawera V, Dora C. Does previous hip arthroscopy negatively influence the short term clinical result of total hip replacement? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012; 132: 299 - 303. doi: 10.1007/s00402-011-1352-z.
- [12] Spencer-Gardner LS, Camp CL, Martin JR, Sierra RJ, Trousdale RT, Krych AJ. Does prior surgery for femoroacetabular impingement compromise hip arthroplasty outcomes? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1899 - 1903. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.036.
- [13] Nam D, Maher P, Nath T, Su EP. Does a prior hip arthroscopy affect clinical outcomes in metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty? *Am J Orthop.* 2014; 43: E255 - E260.
- [14] Charles R, LaTulip S, Goulet JA, Pour AE. Previous arthroscopic repair of femoro-acetabular impingement does not affect outcomes of total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2017; 41: 1125 - 1129. doi: 10.1007/s00264-016-3330-0.
- [15] Perets I, Mansor Y, Mu BH, Walsh JP, Ortiz-Declet V, Domb BG. Prior arthroscopy leads to inferior outcomes in total hip arthroplasty: a match-controlled study. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3665 - 3668. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.050.
- [16] Hoxie SC, Dobbs RE, Dahm DL, Trousdale RT. Total knee arthroplasty

- after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 1005 - 1008. doi: 10.1016/j.arth.2007.08.017.
- [17] Magnussen RA, Demey G, Lustig S, Servien E, Neyret P. Total knee arthroplasty for secondary osteoarthritis following ACL reconstruction; a matched-pair comparative study of intra-operative and early post-operative complications. *Knee*. 2012; 19: 275 - 278. doi: 10.1016/j.knee.2011.05.001.
- [18] Watters TS, Zhen Y, Martin JR, Levy DL, Jennings JM, Dennis DA. Total knee arthroplasty after anterior cruciate ligament reconstruction: not just a routine primary arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 185 - 189. doi: 10.2106/JBJS.16.00524.
- [19] Pancio SI, Sousa PL, Krych AJ, Abdel MP, Levy BA, Dahm DL, et al. Increased risk of revision, reoperation, and implant constraint in TKA after multiligament knee surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1618 - 1626. doi: 10.1007/s11999-017-5230-z.
- [20] Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S. Total hip arthroplasty after rotational acetabular osteotomy. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 403 - 406. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.002.
- [21] Fukui K, Kaneuji A, Sugimori T, Ichiseki T, Matsumoto T. Does rotational acetabular osteotomy affect subsequent total hip arthroplasty? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 407 - 415. doi: 10.1007/s00402-015-2154-5.
- [22] George J, Miller EM, Higuera CA, Kuivila TE, Mont MA, Goodwin RC. Influence of prior hip salvage surgery on outcomes after total hip arthroplasty in young patients. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1108 - 1112. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.008.
- [23] Steinhoff AK, Bugbee WD. Outcomes of total knee arthroplasty after osteochondral allograft transplantation. *Orthop J Sports Med*. 2014; 2: 2325967114550276. doi: 10.1177/2325967114550276.
- [24] Morag G, Kulidjian A, Zalzal P, Shasha N, Gross AE, Backstein D. Total knee replacement in previous recipients of fresh osteochondral allograft transplants. *J Bone Joint Surg*. 2006; 88: 541 - 546. doi: 10.2106/JBJS.D.02816.
- [25] Suzuki G, Saito S, Ishii T, Motojima S, Tokuhashi Y, Ryu J. Previous fracture surgery is a major risk factor of infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 2040 - 2044. doi: 10.1007/s00167-011-1525-x.
- [26] Manrique J, Rasouli MR, Restrepo C, Maltenfort MG, Beri J, Oliver J, et al. Total knee arthroplasty in patients with retention of prior hardware material: what is the outcome? *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6: 23 - 26.
- [27] Klatte TO, Schneider MM, Citak M, O'Loughlin P, Gebauer M, Rueger M, et al. Infection rates in patients undergoing primary knee arthroplasty with pre-existing orthopaedic fixation-devices. *Knee*. 2013; 20: 177 - 180. doi: 10.1016/j.knee.2013.02.004.
- [28] Klatte TO, Meinicke R, O'Loughlin P, Rueger JM, Gehrke T, Kendoff D, et al. Incidence of bacterial contamination in primary THA and combined hardware removal: analysis of preoperative aspiration and intraoperative biopsies. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1677 - 1680. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.017.
- [29] Archibeck MJ, Carothers JT, Tripuraneni KR, White RE. Total hip arthroplasty after failed internal fixation of proximal femoral fractures. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 168 - 171. doi: 10.1016/j.arth.2012.04.003.
- [30] Lizaaur-Utrilla A, Sanz-Reig J, Serna-Berna R. Cementless acetabular reconstruction after acetabular fracture: a prospective, matched-cohort study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73: 232 - 238. doi: 10.1097/TA.0b013e31824c39e.
- [31] Jimenez ML, Tile M, Schenk RS. Total hip replacement after acetabular fracture. *Orthop Clin North Am*. 1997; 28: 435 - 446.
- [32] Romness DW, Lewallen DG. Total hip arthroplasty after fracture of the acetabulum. Long-term results. *J Bone Joint Surg Br*. 1990; 72: 761 - 764.
- [33] von Roth P, Abdel MP, Harmsen WS, Berry DJ. Total hip arthroplasty after operatively treated acetabular fracture: a concise follow-up, at a mean of twenty years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 288 - 291. doi: 10.2106/JBJS.N.00871.
- [34] Ranawat A, Zelken J, Helfet D, Buly R. Total hip arthroplasty for posttraumatic arthritis after acetabular fracture. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 759 - 767. doi: 10.1016/j.arth.2008.04.004.
- [35] Schwarzkopf R, Chin G, Kim K, Murphy D, Chen AF. Do conversion total hip arthroplasty yield comparable results to primary total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 862 - 871. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.036.
- [36] Makridis KG, Obakponovwe O, Bobak P, Giannoudis PV. Total hip arthroplasty after acetabular fracture: incidence of complications, reoperation rates and functional outcomes: evidence today. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1983 - 1990. doi: 10.1016/j.arth.2014.06.001.
- [37] Morison Z, Moojen DJF, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, et al. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 392 - 398. doi: 10.1007/s11999-015-4509-1.
- [38] Ahmed M, Abuodeh Y, Alhammoud A, Salameh M, Hasan K, Ahmed G. Epidemiology of acetabular fractures in Qatar. *Int Orthop*. 2018; 42: 2211 - 2217. doi: 10.1007/s00264-018-3824-z.
- [39] Lizaaur-Utrilla A, Collados-Maestre I, Miralles-Muñoz FA, Lopez-Prats FA. total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to fracture of the tibial plateau. A prospective matched cohort study. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1328 - 1332. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.032.
- [40] Nelson CL, Saleh KJ, Kassim RA, Windsor R, Haas S, Laskin R, et al. Total knee arthroplasty after varus osteotomy of the distal part of the femur. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85 - a: 1062 - 1065.
- [41] Farfalli LA, Farfalli GL, Aponte-Tinao LA. Complications in total knee arthroplasty after high tibial osteotomy. *Orthopedics*. 2012; 35: e464 - 468. doi: 10.3928/01477447-20120327-21.
- [42] Bergenudd H, Sahlström A, Sanzén L. Total knee arthroplasty after failed proximal tibial valgus osteotomy. *J Arthroplasty*. 1997; 12: 635 - 638. doi: 10.1016/S0883-5403(97)90135-2.
- [43] Krause PC, Braud JL, Whatley JM. Total hip arthroplasty after previous fracture surgery. *Orthop Clin North Am*. 2015; 46: 193 - 213. doi: 10.1016/j.oocl.2014.11.006.
- [44] Hernigou P, Poignard A, Mathieu G, Cohen G, Manicom O, Filippini P. [Total hip arthroplasty after failure of per- and subtrochanteric fracture fixation in elderly subjects]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2006; 92: 310 - 315.
- [45] Floris I, Bodzay T, Vendegh Z, Gloviczki B, Balazs P. Short-term results of total hip replacement due to acetabular fractures. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*. 2013; 24: 64 - 71. doi: 10.5606/ehc.2013.16.

James Cashman, Dace Vigante, Eoin Sheehan

问题 2: 针对既往有感染性关节炎病史的患者,应采取何种策略可使 SSI 或 PJI 风险最小化?

建议:

(1) 在既往有感染性关节炎病史的患者行择期关节置换前,必须先采取恰当的检查来排除关节内感染,如果存在活动性感染,建议行二期关节置换手术。

(2) 一期手术应在所有检查结果正常,并且不存在软组织问题(如窦道、脓肿等)的情况下予以考虑。

(3) 对于结核分枝杆菌导致的感染性关节炎患者,如果已经开始抗结核治疗并且不存在窦道或者软组织问题,也可采用一期关节置换手术。

(4) 在关节置换术中应当在骨水泥中加入针对先前病原菌的抗生素(重量比例不超过 5%)。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 88%;反对: 7%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

全身或关节急性感染是关节置换的绝对禁忌证^[1]。

确认患者是否存在急性感染或者潜伏感染十分重要^[2]。经常使用的炎症指标有 WBC 计数、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-

reactive protein, CRP)^[3]。如果患者术前炎症指标上升,应考虑进一步行关节穿刺。白细胞计数对感染性关节炎的诊断特异性高,但敏感性低,特别是当截断值定在文献当中最常用的5万/ μL 时^[4]。骨髓活检可提供细胞内金黄色葡萄球菌潜伏感染的证据,对于诊断或存在价值^[5]。

感染性关节炎行关节置换长久以来被认为是存在较高风险的^[6]。先前存在骨髓炎比感染性关节炎更为严重^[7]。并没有高质量的RCT研究来评估不同治疗策略的优劣。大部分文献都是没有对照的病例分析研究。治疗策略往往大都根据医生的意见和经验,而大多数研究采取的经验都相似。

针对髋关节感染性关节炎,二期置换是一项成功的手术方式^[8]。在一项包含18例患者研究中,11例行二期置换,7例行一期置换,随访70个月无感染复发^[2]。在另一项研究中,Bauer等回顾了共53个髋、膝置换的患者,比较了急性感染性关节炎行二期手术和静止期“治愈”的感染性骨关节炎行一期手术的患者转归,发现二期置换的成功率是87%,一期置换的成功率是95%,他们没有发现其他感染复发的危险因素^[9]。在2008年一项更深入的研究显示复发率为14%,总的并发症发生率为36%^[10]。

Huang等报道了14例二期手术的患者,平均间隔期12周,第二期采用非骨水泥假体,平均随访42个月,无感染复发^[8]。Romano等在二期手术治疗策略中采用了骨水泥间隔器,平均间隔期22周后采用非骨水泥假体置换,平均随访56个月,假体生存率95%,1例患者感染^[11]。来自韩国的一项研究回顾了9例患者,平均随访42个月,一位需要重复清创更换间隔器,另一位患者在第二期术后感染^[12]。

Lee等报道了20例感染控制的膝关节炎行关节置换的患者,一例患者在术后3.5年感染后采用了一期翻修术^[13]。Nazarian等建议采用二期手术治疗感染性关节炎,因为他们报道的共14例患者中,采用3个月的间隔期,随访4.5年无复发^[14]。

第一期采用间隔器被很多医生推崇,是因为可在局部释放抗生素,同时也可改善关节活动^[15,16]。Fleck等报道了14例行二期置换患者,在4例保留间隔器没有接受二期再置入手术的患者中,有两例患者功能良好^[17]。

感染控制的髋关节炎患者可采用一期置换。一项研究报告采用一期手术治疗的19例患者功能良好,无复发,其作者建议术前详尽的检查排除活动性的感染^[18]。

尽管没有RCT研究,一些病例报告建议采用二期置换^[19]。结核感染的患者,采用二期手术或更保险^[18],作者建议延长抗结核药用药时间。2001年,Chamley回顾了60例患者,最长随访时间达28年,共5例复发,髋臼侧假体失效是最常见翻修原因^[20]。术后感染的危险因素有合并其他疾

病或者使用皮质类固醇^[21]。如果患者存在窦道或者骨缺损较多或者有多个脓肿,建议采用二期手术^[22,23]。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B; 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301 - 620X.95B11.33135.
- [2] Papanna MC, Chebbout R, Buckley S, Stockley I, Hamer A. Infection and failure rates following total hip arthroplasty for septic arthritis: a case-controlled study. *Hip Int.* 2018; 28: 63 - 67. doi: 10.5301/hipint.5000538.
- [3] Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol.* 2018; 56. doi: 10.1128/JCM.01358 - 17.
- [4] Lenski M, Scherer MA. Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: a clinical study with 719 patients. *Infect Dis (Lond).* 2015; 47: 399 - 409. doi: 10.3109/00365548.2015.1006674.
- [5] Ellington JK, Harris M, Hudson MC, Vishin S, Webb LX, Sherertz R. Intracellular staphylococcus aureus and antibiotic resistance; implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2006; 24: 87 - 93. doi: 10.1002/jor.20003.
- [6] Farrell MJ, Bryan RS. Total knee arthroplasty after septic arthritis. *Orthop Clin North Am.* 1975; 6: 1057 - 1062.
- [7] Jerry GJ, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 135 - 140.
- [8] Huang TW, Huang KC, Lee PC, Tai CL, Hsieh PH. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip. *J Trauma.* 2010; 68: 965 - 969. doi: 10.1097/TA.0b013e3181af6e70.
- [9] Bauer T, Lacoste S, Lhotellier L, Mamoudy P, Lortat-Jacob A, Hardy P. Arthroplasty following a septic arthritis history: a 53 cases series. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010; 96: 840 - 843. doi: 10.1016/j.otsr.2010.06.009.
- [10] Chen CE, Wang JW, Juhn RJ. Total hip arthroplasty for primary septic arthritis of the hip in adults. *Int Orthop.* 2008; 32: 573 - 580. doi: 10.1007/s00264 - 007 - 0366 - 1.
- [11] Romanò CL, Romanò D, Meani E, Logoluso N, Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 129. doi: 10.1186/1471 - 2334 - 11 - 129.
- [12] Diwanji SR, Kong IK, Park YH, Cho SG, Song EK, Yoon TR. Two-stage reconstruction of infected hip joints. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 656 - 661. doi: 10.1016/j.arth.2007.06.007.
- [13] Lee G-C, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 226 - 231.
- [14] Nazarian DG, de Jesus D, McGuigan F, Booth RE. A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 16 - 21.
- [15] Regis D, Sandri A, Rizzo A, Bartolozzi P. A preformed temporary antibiotic-loaded cement spacer for the treatment of destructive septic hip arthritis: a case report. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: e259 - 261. doi: 10.1016/j.ijid.2009.04.019.
- [16] Shen H, Wang QJ, Zhang XL, Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics.* 2013; 36: e404 - 408. doi: 10.3928/01477447 - 20130327 - 13.
- [17] Fleck EE, Spangehl MJ, Rapuri VR, Beauchamp CP. An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3055 - 3064. doi: 10.1007/s11999 - 011 - 1903 - 1.
- [18] Gao X, He R, Yan S. Total hip arthroplasty for patients with osteoarthritis secondary to hip pyogenic infection. *Chin Med J.* 2010; 123: 156 - 159.
- [19] Sidhu AS, Singh AP, Singh AP. Total hip replacement in active advanced tuberculous arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91: 1301 - 1304. doi: 10.1302/0301 - 620X.91B10.22541.
- [20] Kim YY, Ahn JY, Sung YB, Ko CU, Shim JC, Park HS, et al. Long-term results of Charnley low-friction arthroplasty in tuberculosis of the hip. *J Arthroplasty.* 2001; 16: 106 - 110.
- [21] Su JY, Huang TL, Lin SY. Total knee arthroplasty in tuberculous arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 181 - 187.
- [22] Li L, Chou K, Deng J, Shen F, He Z, Gao S, et al. Two-stage total hip arthroplasty for patients with advanced active tuberculosis of the hip. *J Orthop Surg Res.* 2016; 11: 38. doi: 10.1186/s13018 - 016 - 0364 - 3.
- [23] Neogi DS, Yadav CS, Ashok Kumar null, Khan SA, Rastogi S. Total hip arthroplasty in patients with active tuberculosis of the hip with advanced arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 605 - 12. doi: 10.1007/s11999 - 009 - 0957 - 9.

问题 3: 关节内存在炮弹/子弹碎片是否会增加发生 SSI/PJI 的风险? 如果是, 应如何降低感染风险?

建议: 关节内存在炮弹或者子弹碎片不会增加同一关节接受择期关节置换手术后发生 SSI/PJI 的风险, 除非该关节以往即存在感染。

证据强度: 共识。

代表投票: 同意: 71%; 反对: 18%; 弃权: 11%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

几乎没有相关文献评估此类损伤是否会增加 TJA 后感染风险。炮弹或子弹碎片疑似累及关节的患者通常会进行相应的评估来检查关节开放性创伤的情况, 包括进行关节穿刺或含染料的生理盐水负荷试验^[1,2]。关节间隙内残留的弹片因异物磨损或直接损伤关节面可致功能障碍及破坏性改变。弹片可在滑液内溶解^[8]致骨关节炎或滑膜炎性增生, 很多患者会出现关节病和铅中毒^[2-9]。子弹在伤口上可创造抗菌环境的“自动消毒”概念已经被证伪^[10,11]。Tornetta 等报道了 7 例无影像学损伤的关节内低速枪击伤患者中, 有 5 例患者关节内存在异物(皮肤、衣物、子弹碎片)^[12], 因此仍存在对这类患者继发感染性关节炎的担忧^[13]。然而很少有文献详细研究这类患者行下肢关节置换继发感染的风险。

尽管关节内枪击伤不常见, 有研究建议这类损伤应行冲洗、清创来预防关节损伤^[1,2,14]。如伴随骨折, 应行 ORIF 以保护关节^[1,2]。创伤后关节炎、慢性疼痛、骨折不愈合等可能使一小部分患者需要行择期关节置换手术。在一项小样本回顾性研究中, Naziri 等^[15]对 4 例应用 THA 治疗髋关节枪击伤的患者, 平均随访 26 个月, 所有患者临床、影像学转归良好, 无一例感染。Herry 等^[16]评估了 2 例行 TKA 治疗严重弹片伤患者(应用了限制性假体, 同时处理骨缺损, 肌皮瓣移植), 由于骨与软组织损伤严重, 最后这 2 例患者均因 PJI 行翻修术。Haspl 等^[17]报道了 10 例枪击伤或刀伤后髋、膝、肩关节内留有弹片行关节置换的患者, 平均随访 24 个月, 2 例 TKA 患者在术后 22 个月和 23 个月被确诊为 PJI(金黄色葡萄球菌感染), 在感染控制失败后, 两位患者行关节融合术成功。

由于弹片损伤患者行 TJA 术后感染风险的文献较为匮乏, 根据现有少量病例, 弹片对患者的 TJA 术后转归的影响很难进行详尽的描述。由异物碎屑第三体磨损、增生性滑膜炎或初始创伤破坏引起的破坏性关节炎, 在症状上与隐匿的感染或感染性关节炎相似。因此关节术前应进行感染评估。根据 Gustilo 分型、肢体损伤严重

程度评分(mangled extremity severity score, MESS)和肢体挽救指数(limb salvage index, LSI)得出, 软组织的损伤程度或有助于发现行 TJA 后发生 SSI/PJI 风险最高的患者。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Dougherty PJ, Vaidya R, Silverton CD, Bartlett C, Najibi S. Joint and long-bone gunshot injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 980-997.
- [2] Long WT, Brien EW, Boucree JB, Filler B, Stark HH, Dorr LD. Management of civilian gunshot injuries to the hip. *Orthop Clin North Am.* 1995; 26: 123-131.
- [3] Begly JP, Lajam CM. Systemic lead toxicity secondary to retained intraosseous bullet a case report and review of literature. *Bull Hosp Jt Dis.* (2013). 2016; 74: 229-233.
- [4] Dillman RO, Crumb CK, Lidsky MJ. Lead poisoning from a gunshot wound. Report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1979; 66: 509-514.
- [5] de Madureira PR, De Capitani EM, Vieira RJ. Lead poisoning after gunshot wound. *Sao Paulo Med J.* 2000; 118: 78-80.
- [6] Ravi B, Escott BG, Wasserstein D, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, et al. Intraarticular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty; a retrospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 162-168. doi: 10.1002/art.38886.
- [7] Rehman MA, Umer M, Sepah YJ, Wajid MA. Bullet-induced synovitis as a cause of secondary osteoarthritis of the hip joint; A case report and review of literature. *J Med Case Rep.* 2007; 1: 171. doi: 10.1186/1752-1947-1-171.
- [8] Slavin RE, Swedo J, Cartwright J, Viegas S, Custer EM. Lead arthritis and lead poisoning following bullet wounds; a clinicopathologic, ultrastructural, and microanalytic study of two cases. *Hum Pathol.* 1988; 19: 223-235.
- [9] Windler EC, Smith RB, Bryan WJ, Woods GW. Lead intoxication and traumatic arthritis of the hip secondary to retained bullet fragments. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 254-255.
- [10] Grosse Perdekamp M, Kneubuehl BP, Serr A, Vennemann B, Pollak S. Gunshot-related transport of micro-organisms from the skin of the entrance region into the bullet path. *Int J Legal Med.* 2006; 120: 257-264. doi: 10.1007/s00414-005-0073-7.
- [11] Wolf AW, Benson DR, Shoji H, Hoepflich P, Gilmore A. Autosterilization in low-velocity bullets. *J Trauma.* 1978; 18: 63.
- [12] Tornetta P, Hui RC. Intraarticular findings after gunshot wounds through the knee. *J Orthop Trauma.* 1997; 11: 422-424.
- [13] Rhee J, Martin R. The management of retained bullets in the limbs. *Injury.* 1997; 28(Suppl 3): C23-C28.
- [14] Watters J, Anglen JO, Mullis BH. The role of débridement in low-velocity civilian gunshot injuries resulting in pelvis fractures; a retrospective review of acute infection and inpatient mortality. *J Orthop Trauma.* 2011; 25: 150-155. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181ca5cb9.
- [15] Naziri Q, Issa K, Rizkala A, Rasquinha VJ, Pivec R, Harwin SF, et al. Posttraumatic arthritis from gunshot injuries to the hip requiring a primary THA. *Orthopedics.* 2013; 36: e1549-e1554.
- [16] Herry Y, Boucher F, Neyret P, Ferry T, Lustig S. Three-step sequential management for knee arthroplasty after severe ballistic injury; Two cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016; 102: 131-134. doi: 10.1016/j.otsr.2015.08.014.
- [17] Haspl M, Pečina M, Orlić D, Cicak N. Arthroplasty after war injuries to major joints. *Mil Med.* 1999; 164: 353-357.

1.4 与患者相关的风险管控(全身因素)

Edward Schwarz, James W.M. Kigera, Claus Moser

问题 1: 免疫疗法和免疫预防可用于预防生物膜形成和内植物相关感染吗?

建议: 是的。尽管目前(美国)食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)没有通过任何用于骨科抗生物膜的疫苗或被动免疫制剂,但是在二项二期临床试验中,有一种应用于脊椎融合患者安全性良好的四价疫苗。也有其他文献支持这一观点,在人工耳蜗术后的儿童患者,肺炎球菌性脑膜炎患病率降低。然而,尚无高等级研究支持这一观点,需要更进一步的研究。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 62%; 反对: 18%; 弃权: 20%。绝对多数,弱共识。

阐释

有明确的证据证明作为身体异物的内植物是成膜细菌形成感染的发生地^[1-3]。因此增强宿主针对特定植入性手术最常见微生物的免疫力是一种减少感染发生的合理的办法^[4,5]。此外,免疫疗法和免疫预防已在很多手术室被用于预防 SSI,并取得了一定的成功率^[6,7]。在骨科,金黄色葡萄球菌作为常见的感染致病菌,目前也开始出现了一些抵抗金黄色葡萄球菌的疫苗和被动免疫制剂^[8]。多个不同的金黄色葡萄球菌抗原被整合进疫苗内,并取得了不同程度的成功^[9,10]。也有一些研究者研究了对抗表皮葡萄球菌的疫苗^[11,12]。

为了寻找支持这一干预方法的临床和基础研究证据,在 2018 年 2 月应用 PubMed 做了一项系统回顾,使用的关键词为“immunoprophylaxis or immunotherapy or vaccine or vaccination + implant + infection or biofilm”。经过筛选,最终找到 80 篇文献,其中初期临床试验 5 篇(4 篇支持,1 篇不支持),临床前研究 47 篇(全部支持),综述 27 篇(25 篇支持,2 篇不支持)。

在儿童人工耳蜗植入术后的患者中,高危患者接种了多价肺炎球菌疫苗,来预防假体植入术后肺炎球菌性脑膜炎。根据由 Wei 等^[13]的综述,其结果支持了 FDA 的建议,即应用该疫苗预防人工耳蜗术后感染。尽管缺乏 RCT 研究来进一步证实,这类患者的脑膜炎发生率已经得到下降。在一项在动物实验中,应用 PPV 23 多价肺炎球菌疫苗预防血源性、中耳途径所致假体相关感染,被证实是可行的^[14]。

对临床前研究的文献回顾分析,找到了 14 篇文献,提示免疫治疗和免疫预防策略预防生物膜形成和假体相关感染是有效的。研究的微生物有金黄色葡萄球菌^[9,15-21]、表皮葡萄球菌^[11,12]、粪肠球菌^[21,22]、放线共生放线杆菌^[23]和肺炎链球菌^[14]。正如几种抗金黄色葡萄球菌的疫苗和被动免疫制剂的临床试验结果所证明的那样,将这些研究

应用于临床仍面临挑战^[6,24]。Tefibazumab(金黄色葡萄球菌单抗)的二期临床被证实是安全的^[25],但是其有效性仍有待证实。Veronate(静脉免疫球蛋白)对婴儿葡萄球菌败血症无效^[26]。抗金黄色葡萄球菌疫苗(IsdB)不仅无法阻止心胸外科的败血症,还与病死率的上升有关^[27]。抗 5 型和 8 型荚膜多糖疫苗对肾病晚期透析患者无任何抗感染作用^[28]。从积极的一面说,一期临床证实,金黄色葡萄球菌疫苗对人体是安全的,且有免疫原性的^[29]。最近,另一种四价疫苗在健康的志愿者中接种 1 年后,仍被证明是安全且有效的^[30]。这种疫苗目前正被应用于脊柱融合患者中进行测试以检验其有效性,研究预期在 2018 年年底完成。

综上所述,我们认为免疫疗法和免疫预防在某些情况下可以用于预防生物膜的形成和假体相关的感染。我们的结论主要基于以下事实: ① FDA 批准的肺炎球菌疫苗可减少儿童人工耳蜗术后患者脑膜炎发生率。② 基础研究展示的一些看似合理的机制和不同的动物中展示的体内证据。③ 在前景光明的有效性数据基础上有多项临床研究正在进行中。

(王津/张飞洋·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Elek SD. Experimental staphylococcal infections in the skin of man. *Ann N Y Acad Sci.* 1956; 65: 85-90.
- [2] Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982; 146: 487-497.
- [3] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999; 284: 1318-1322.
- [4] Van Mellaert L, Shahrooei M, Hofmans D, Eldere JV. Immunoprophylaxis and immunotherapy of staphylococcus epidermidis infections: challenges and prospects. *Expert Rev Vaccines.* 2012; 11: 319-334. doi: 10.1586/erv.11.190.
- [5] Moriarty TF, Kuehl R, Coenye T, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Schwarz EM, et al. Orthopaedic device-related infection: current and future interventions for improved prevention and treatment. *EFORT Open Rev.* 2017; 1: 89-99. doi: 10.1302/2058-5241.1.000037.
- [6] Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. Use of a staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 491-496. doi: 10.1056/NEJMoa011297.
- [7] Jansen KU, Girgenti DQ, Scully IL, Anderson AS. Vaccine review:

- “Staphylococcus aureus vaccines: problems and prospects.” *Vaccine*. 2013; 31: 2723–2730. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.002.
- [8] Gustin MP, Giard M, Béné T, Vanhems P. Use of surveillance data to identify target populations for Staphylococcus aureus vaccines and prevent surgical site infections: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 3517–3521. doi: 10.4161/21645515.2014.979625.
- [9] Thakker M, Park JS, Carey V, Lee JC. Staphylococcus aureus serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model. *Infect Immun*. 1998; 66: 5183–5189.
- [10] Ratcliffe E. Staphylococcus aureus binding proteins for prevention of orthopaedic implant-related infections. *J Microb Biochem Technol*. 2014; 6: 303–313. doi: 10.4172/1948-5948.1000160.
- [11] Yan L, Zhang L, Ma H, Chiu D, Bryers JD. A single B-repeat of staphylococcus epidermidis accumulation-associated protein induces protective immune responses in an experimental biomaterial-associated infection mouse model. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21: 1206–1214. doi: 10.1128/CVI.00306-14.
- [12] Shahrooqi M, Hira V, Khodaparast L, Khodaparast L, Stijlemans B, Kuchariková S, et al. Vaccination with SesC decreases staphylococcus epidermidis biofilm formation. *Infect Immun*. 2012; 80: 3660–3668. doi: 10.1128/IAI.00104-12.
- [13] Wei BP, Shepherd RK, Robins-Browne RM, Clark GM, O’Leary SJ. Pneumococcal meningitis post-cochlear implantation: preventative measures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143: S9–S14. doi: 10.1016/j.otohns.2010.08.011.
- [14] Wei BP, Robins-Browne RM, Shepherd RK, Azzopardi K, Clark GM, O’Leary SJ. Assessment of the protective effect of pneumococcal vaccination in preventing meningitis after cochlear implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133: 987–994. doi: 10.1001/archotol.133.10.987.
- [15] Yokogawa N, Ishikawa M, Nishitani K, Beck CA, Tsuchiya H, Mesfin A, et al. Immunotherapy synergizes with debridement and antibiotic therapy in a murine 1-stage exchange model of MRSA implant-associated osteomyelitis. *J Orthop Res*. 2018; 36: 1590–1598. doi: 10.1002/jor.23801.
- [16] Sør NH, Jensen NV, Jensen AL, Koch J, Poulsen SS, Pier GB, et al. Active and passive immunization against staphylococcus aureus periprosthetic osteomyelitis in rats. *In Vivo*. 2017; 31: 45–50. doi: 10.21873/invivo.11023.
- [17] Varrone JJ, de Mesy Bentley KL, Bello-Irizarry SN, Nishitani K, Mack S, Hunter JG, et al. Passive immunization with anti-glucosaminidase monoclonal antibodies protects mice from implant-associated osteomyelitis by mediating opsonophagocytosis of staphylococcus aureus megaclusters. *J Orthop Res*. 2014; 32: 1389–1396. doi: 10.1002/jor.22672.
- [18] Lam H, Kesselly A, Stegalkina S, Kleantous H, Yethon JA. Antibodies to PhnD inhibit staphylococcal biofilms. *Infect Immun*. 2014; 82: 3764–3774. doi: 10.1128/IAI.02168-14.
- [19] Brady RA, Mocca CP, Prabhakara R, Plaut RD, Shirtliff ME, Merkel TJ, et al. Evaluation of genetically inactivated alpha toxin for protection in multiple mouse models of Staphylococcus aureus infection. *PLoS One*. 2013; 8: e63040. doi: 10.1371/journal.pone.0063040.
- [20] Brady RA, O’May GA, Leid JG, Prior ML, Costerton JW, Shirtliff ME. Resolution of staphylococcus aureus biofilm infection using vaccination and antibiotic treatment. *Infect Immun*. 2011; 79: 1797–1803. doi: 10.1128/IAI.00451-10.
- [21] Flores-Mireles AL, Pinkner JS, Caparon MG, Hultgren SJ. EbpA vaccine antibodies block binding of enterococcus faecalis to fibrinogen to prevent catheter-associated bladder infection in mice. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 254ra127. doi: 10.1126/scitranslmed.3009384.
- [22] Singh KV, La Rosa SL, Somarajan SR, Roh JH, Murray BE. The fibronectin-binding protein EfbA contributes to pathogenesis and protects against infective endocarditis caused by Enterococcus faecalis. *Infect Immun*. 2015; 83: 4487–4494. doi: 10.1128/IAI.00884-15.
- [23] Freire MO, Devaraj A, Young A, Navarro JB, Downey JS, Chen C, et al. A bacterial-biofilm-induced oral osteolytic infection can be successfully treated by immuno-targeting an extracellular nucleoid-associated protein. *Mol Oral Microbiol*. 2017; 32: 74–88. doi: 10.1111/omi.12155.
- [24] Mohamed N, Wang MY, Le Huec JC, Liljenqvist U, Scully IL, Baber J, et al. Vaccine development to prevent staphylococcus aureus surgical-site infections. *Br J Surg*. 2017; 104: e41–54. doi: 10.1002/bjs.10454.
- [25] Weems JJ, Steinberg JP, Filler S, Baddley JW, Corey GR, Sampathkumar P, et al. Phase II, randomized, double-blind, multicenter study comparing the safety and pharmacokinetics of tefibazumab to placebo for treatment of Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 2751–2755. doi: 10.1128/AAC.00096-06.
- [26] DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, Duenas M, Walker W, Polak M, et al. Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr*. 2007; 151: 260–265, 265.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.04.060.
- [27] Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing Staphylococcus aureus infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2013; 309: 1368–1378. doi: 10.1001/jama.2013.3010.
- [28] Fattom A, Matalon A, Buerkert J, Taylor K, Damaso S, Boutriau D. Efficacy profile of a bivalent staphylococcus aureus glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11: 632–641. doi: 10.4161/hv.34414.
- [29] Levy J, Licini L, Haelterman E, Moris P, Lestrade P, Damaso S, et al. Safety and immunogenicity of an investigational 4-component staphylococcus aureus vaccine with or without AS03B adjuvant: results of a randomized phase I trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11: 620–631. doi: 10.1080/21645515.2015.1011021.
- [30] Frenck RW, Creech CB, Sheldon EA, Seiden DJ, Kankam MK, Baber J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-antigen staphylococcus aureus vaccine (SA4Ag): results from a first-in-human randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Vaccine*. 2017; 35: 375–384. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.11.010.

Noam Shohat

问题 2: 常规筛查糖尿病和血糖控制水平是否可以减少 SSI 和 PJI 的风险?

建议: 常规筛查糖尿病和血糖控制水平可潜在减少 TJA 后 SSI 和 PJI 的发生率。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 3%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

由糖尿病带来的负担在增加。据预测, 在未来 20 年内, 美国的糖尿病患者人数将达到 4 400 万, 约为目前患病率的两倍^[1,2]。糖尿病患者, 特别是那些血糖控制不良的患者, 在 TJA 后发生关节相关的并发症和全身性并发症的风险会上升^[3-6], 其中 PJI 被研究的最多。多个专业组织已经发布了相关指南建议筛查糖尿病^[7-10]。这些建议区别不大, 都认为糖尿病增加了相关风险, 需要被监测。已经发现了有很多行 TJA 的患者有糖尿病但之前没有被诊断

出来, 因此 TJA 患者术前有必要进行糖尿病筛查^[11]。

糖尿病是严重骨关节炎确凿的危险因素^[12], 研究报道了 TJA 患者的糖尿病患病率更高^[13,14]。根据最近的一项研究, 在 TJA 患者中该发病率为 20.7%, 是一般人群的 2 倍^[15,16]。有趣的是, 40.9% (在另一项研究中是 8.4%) 的患者先前未被诊断。此外, 糖尿病前期患者占研究总数的 38.4%, 总计有 59.1% 的患者血糖异常升高。这可以解释为何有大量研究发现即使在没有被诊断为糖尿病的情况下, 围术期高血糖、高糖化血红蛋白和高血糖变异性与 PJI 发生相关, 因为这些患者根本没有意识到自己的血糖控制

不良^[17-19]。

接受 TJA 的患者入院前需要接受术前检查,这对患者和医生来说都是筛查糖尿病的理想时机。通过对需要接受 TJA 的患者进行糖尿病筛查,可以尽早诊断和尽快治疗糖尿病,可以减少由糖尿病所致的手术与非手术并发症。此外,血糖控制不良的患者和未被诊断的糖尿病患者可以在术前接受治疗,从而改善预后。而且,生活方式的改变和药物干预可以减缓和推迟未诊断的糖尿病和糖尿病前期患者的疾病进展^[7,20,21]。

尽管目前没有研究显示严格控制血糖可减少 PJI 发生,有一点是明确的,即糖尿病控制不良与更高的 PJI 发生率有关。基于严格控制血糖和减少 PJI 患病率存在潜在联系,以及 TJA 患者中未被诊断的糖尿病人群和糖尿病前期病变患者的占比较高,我们推断术前对所有患者筛查糖尿病有助于减少 SSI 和 PJI 的发生率。

(王津/张飞洋·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Huang ES, Basu A, O'Grady M, Capretta JC. Projecting the future diabetes population size and related costs for the U. S. *Diabetes Care*. 2009; 32: 2225 - 2229. doi: 10.2337/dc09-0459.
- [2] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990 - 2015; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545 - 1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
- [3] Bolognesi MP, Marchant MH, Viens NA, Cook C, Pietrobon R, Vail TP. The impact of diabetes on perioperative patient outcomes after total hip and total knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 92 - 98. doi: 10.1016/j.arth.2008.05.012.
- [4] Marchant MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 1621 - 1629. doi: 10.2106/JBJS.H.00116.
- [5] Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 208 - 216. doi: 10.1097/01.blo.0000093002.90435.56.
- [6] Fisher DA, Dierckman B, Watts MR, Davis K. Looks good but feels bad; factors that contribute to poor results after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 39 - 42. doi: 10.1016/j.arth.2007.04.011.
- [7] Siu AL, U S Preventive Services Task Force. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus; U. S. Preventive Services

- Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2015; 163: 861 - 868. doi: 10.7326/M15-2345.
- [8] Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology — clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan — 2015. *Endocr Pract*. 2015; 21 Suppl 1: 1 - 87. doi: 10.4158/EP15672.GL.
- [9] American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 Suppl: S8 - S16. doi: 10.2337/dc15-S005.
- [10] Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, et al. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ*. 2012; 184: 1687 - 1696. doi: 10.1503/cmaj.120732.
- [11] Shohat N, Goswami K, Tarabichi M, Sterbis E, Tan TL, Parvizi J. All patients should be screened for diabetes before total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 2057 - 2061. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.047.
- [12] Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 403 - 409. doi: 10.2337/dc12-0924.
- [13] King KB, Findley TW, Williams AE, Bucknell AL. Veterans with diabetes receive arthroplasty more frequently and at a younger age. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3049 - 3054. doi: 10.1007/s11999-013-3026-3.
- [14] Capozzi JD, Lepkowsky ER, Callari MM, Jordan ET, Koenig JA, Sirounian GH. The prevalence of diabetes mellitus and routine hemoglobin A1c screening in elective total joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 304 - 308. doi: 10.1016/j.arth.2016.06.025.
- [15] Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988 - 2012. *JAMA*. 2015; 314: 1021 - 1029. doi: 10.1001/jama.2015.10029.
- [16] Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH. Diagnosed and undiagnosed diabetes prevalence by county in the U. S., 1999 - 2012. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1556 - 1562. doi: 10.2337/dc16-0678.
- [17] Maradit Kremers H, Schleck CD, Lewallen EA, Larson DR, Van Wijnen AJ, Lewallen DG. Diabetes mellitus and hyperglycemia and the risk of aseptic loosening in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: S251 - S253. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.056.
- [18] Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5: 412 - 418.
- [19] Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is hemoglobin A1c or perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection or death following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1197 - 1202. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.040.
- [20] Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus; a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 765 - 776. doi: 10.7326/M14-2221.
- [21] Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance; systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334: 299. doi: 10.1136/bmj.39063.689375.55.

Noam Shohat, Kevin Mulhali

问题 3: 预测 SSI/PJI 血糖控制情况的最准确的标志物是什么?

建议: 虽然有证据表明糖化血红蛋白(HbA_{1c})和空腹血糖的升高与 SSI/PJI 风险的增加有关,但这种关联并不强。最近的研究结果表明,术前的果糖胺以及术后即刻的葡萄糖变异性可以为 SSI 或 PJI 提供更好的预测。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 76%;反对: 8%;弃权: 16%。绝对多数,强烈共识。

阐释

DM 患者在 TJA 后易患多种并发症^[1-3],其中 SSI 和 PJI 可能是最可怕的^[4]。围术期血糖的控制已经成为许多近期研究的重点,因为它可以作为一个可调节的危险因

素,并且有可能在 TJA 后降低发生 SSI/PJI 的概率^[5-9]。然而,在围术期评估血糖控制的合适标记仍然是未知的。由于用于评估的标记的多样性,评估的时间和用于患者分组的截断值,针对这一问题的研究产生了相互矛盾的结果。

用于评估血糖控制情况的传统标志物可在术前和术后阶段粗略地分为长期(HbA_{1c})和短期(葡萄糖水平)。最近对10项研究的荟萃分析表明,HbA_{1c}水平的升高与TJA后SSI/PJI风险的升高没有显著相关性(OR 1.49, 95%CI 0.94~2.37, P=0.09)。然而,这很可能是由于在大多数研究中选择用低阈值(7%)来定义不充分的控制,而目前有越来越多的证据支持术前HbA_{1c}水平高于7.5%~8.0%作为PJI的预测因子。与HbA_{1c}类似,围术期高血糖的预后价值仍不清楚^[10,11]。支持围术期高血糖与PJI之间关联的研究检验效率不足并且未考虑其他混杂因素^[9,12]。在那些确实包含了重要混杂因素的研究中,关联明显减弱^[5,9,12-14]。

我们进行了系统评价,并发现有10项研究检查了血糖控制与PJI之间的关联。其中,6项研究单独检查HbA_{1c}^[10,11,15-18],1项研究仅针对围术期的血糖水平控制^[12],另3项对HbA_{1c}和血糖两者都进行了评估^[5,6,8]。与上述荟萃分析相似,我们的评价表明,可能是由于用不准确的临界值来定义不恰当的血糖控制情况,较高的HbA_{1c}水平与较高的PJI率无明显相关性。我们还发现围术期的高血糖似乎与PJI有一定的关联。然而,由于研究设计的多样性,这种关系很复杂并且未被充分证明。

围术期HbA_{1c}或高血糖在PJI中的独立作用尚不确定,我们提出这样一个问题,这些是否是评估血糖控制情况的最合适标记。近年来,围绕平均值对葡萄糖波动的关注已经普及并得到了广泛的研究^[19-21]。体内和体外研究都将这些波动的负面影响归因于促炎蛋白的激活和过度的氧化应激^[22]。葡萄糖水平的短期波动对炎症细胞因子水平的影响可能大于持续性的高血糖,这可能会损害宿主对感染的防御能力^[23,24]。最近,分别是血糖控制的中期和短期标志物的果糖胺(术前)和葡萄糖变异性(术后),显示出与糖尿病患者以及基于传统标记来看似乎得到充分控制的未知糖尿病患者的PJI风险有着显著关联^[25]。

果糖胺测量糖化血清蛋白的水平并反映14~21天这个时间段内的平均葡萄糖水平^[26],它能更好地检测葡萄糖的波动和快速变化,并且比HbA_{1c}可更好地检测短期高血糖情况。在最近的一项研究中,当以7%作为控制不足的阈值时,高于292 mmol/L的果糖胺与HbA_{1c}相比具有更好的SSI和PJI相关性。果糖胺相较于HbA_{1c}的巨大优势之一是更短的糖化蛋白半衰期,且可在1~2周内反映出治疗的效果,而HbA_{1c}可能需要长达120天。

总之,我们对该主题文献的系统评价无法检测出评估围术期血糖控制情况的最准确标记,为了回答这个问题,需要在这方面进行设计一致的研究。根据最近的研究结果,我们得出结论,果糖胺可作为HbA_{1c}在术前血糖评定中的替代指标。应进一步研究以巩固其效用,确定提示血糖控制不足的阈值水平。随着技术的进步,无创的连续血糖监测装置可以变得更加容易获得。未来的研究应评估持

续血糖监测在围术期的作用以减少葡萄糖变异性。

(王津/张飞洋·译 胡如印/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Hogan C, Bucknell AL, King KB. The effect of diabetes mellitus on total joint arthroplasty outcomes. *JBJS Rev.* 2016; 4. doi: 10.2106/JBJS.RVW.O.00044.
- [2] López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Martínez-Huedo MA, Villanueva-Martínez M, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R. Type 2 diabetes and in-hospital complications after revision of total hip and knee arthroplasty. *PLoS One.* 2017; 12: e0183796. doi: 10.1371/journal.pone.0183796.
- [3] Maradit Kremers H, Schleck CD, Lewallen EA, Larson DR, Van Wijnen AJ, Lewallen DG. Diabetes mellitus and hyperglycemia and the risk of aseptic loosening in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S251 - S253. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.056.
- [4] Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37: 88 - 99. doi: 10.1017/ice.2015.249.
- [5] Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is hemoglobin A1c or perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection or death following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1197 - 1202. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.040.
- [6] Kremers HM, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1c and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 439 - 443. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.009.
- [7] Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: e101. doi: 10.2106/JBJS.J.01935.
- [8] Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 196 - 201. doi: 10.1016/j.ejim.2010.02.006.
- [9] Hwang JS, Kim SJ, Bamne AB, Na YG, Kim TK. Do glycemic markers predict occurrence of complications after total knee arthroplasty in patients with diabetes? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 1726 - 1731. doi: 10.1007/s11999-014-4056-1.
- [10] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Is there a threshold value of hemoglobin A1c that predicts risk of infection following primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S236 - S240. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.022.
- [11] Tarabichi M, Shohat N, Kheir M, Adelani M, Brigati D, Kearns S, et al. Determining the threshold for HbA1c as a predictor for adverse outcomes following total joint arthroplasty: a multicenter, retrospective study. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S263 - S267. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.065.
- [12] Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol.* 2011; 5: 412 - 418.
- [13] Stryker LS, Abdel MP, Morrey ME, Morrow MM, Kor DJ, Morrey BF. Elevated postoperative blood glucose and preoperative hemoglobin A1C are associated with increased wound complications following total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 808 - 814. S1 - 2. doi: 10.2106/JBJS.L.00494.
- [14] Reátegui D, Sanchez-Étayo G, Núñez E, Tió M, Popescu D, Núñez M, et al. Perioperative hyperglycaemia and incidence of post-operative complications in patients undergoing total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 23: 2026 - 2031. doi: 10.1007/s00167-014-2907-7.
- [15] Harris AHS, Bowe TR, Gupta S, Ellerbe LS, Giori NJ. Hemoglobin A1C as a marker for surgical risk in diabetic patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 25 - 29. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.033.
- [16] Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 726 - 729. e1. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.013.
- [17] Adams AL, Paxton EW, Wang JQ, Johnson ES, Bayliss EA, Ferrara A, et al. Surgical outcomes of total knee replacement according to diabetes status and glycemic control, 2001 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 481 - 487. doi: 10.2106/JBJS.L.00109.
- [18] Han HS, Kang SB. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. *Clin Orthop Surg.* 2013; 5: 118 - 123. doi: 10.4055/cios.2013.5.2.118.
- [19] Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J.* 2015; 39: 273 - 282. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.
- [20] Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev.* 2010; 31: 171 - 182. doi: 10.1210/er.2009-0021.
- [21] Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability

- become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complicat.* 2005; 19: 178 - 181. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.10.001.
- [22] Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006; 295: 1681 - 1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
- [23] Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002; 106: 2067 - 2072.
- [24] Turina M, Miller FN, Tucker CF, Polk HC. Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms. *Ann Surg.* 2006; 243: 845 - 853. doi: 10.1097/01.sla.0000220041.68156.67.
- [25] Shohat N, Tarabichi M, Tischler E, Jabbour S, Parvizi J. Serum fructosamine: a simple and inexpensive test for assessing pre-operative glycemic control. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1900 - 1907. doi: 10.2106/JBJS.17.00075
- [26] Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta.* 1983; 127: 87 - 95.

Hasan Nahouli, William Jiranek, Brian A. Klatt, Majd Tarabichi

问题 4: 可以用于预测接受了骨科手术患者术后的 SSI/PJI 的 HbA_{1c} 阈值是什么?

建议: 可以预测术后 SSI/PJI 的 HbA_{1c} 的上限阈值可能为 7.5%~8%。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 88%; 反对: 3%; 弃权: 9%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

据报道, 接受骨科手术的糖尿病患者存在各种并发症, 其中 SSI 是常见的一种。因此, 在围术期将血糖调控维持在适当状态, 被认为在降低此类并发症的潜在风险中有至关重要的作用^[1-3]。血清 HbA_{1c} 是患者持续 2~3 个月内血糖状态的提示指标, 并被广泛用作围术期血糖控制的标志物^[4]。

美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 指南建议糖尿病患者维持 HbA_{1c} 水平在低于 7% 的状态, 以尽量减少潜在的并发症^[5]。然而, 骨科文献中对于降低并发症风险的特定阈值尚不确定。一些研究未能在特定的 HbA_{1c} 阈值和术后感染之间获得显著关联^[1,3,6-10], 而其他研究报道了感染与 HbA_{1c} 水平之间存在显著关联, 但是这些研究中对 HbA_{1c} 的预测值没有明确的共识^[2,5,11-21]。值得注意的是, 这些研究中很多是采用 ADA 推荐的 HbA_{1c} 值为 7% 作为其设计阶段的截断值, 以对他们的队列 (糖尿病患者与非糖尿病患者) 进行分层, 并试图验证之前建立的阈值, 而不是将 HbA_{1c} 作为一个连续变量来检测^[1,3]。

关于 TJA, Han 等发现 HbA_{1c} 水平超过 8% 与 TKA 患者术后伤口并发症的高风险有着显著关联^[15]。同样的, Hwang 等发现 HbA_{1c} > 8% 与糖尿病患者 TKA 后表浅 SSI 有关, 而 HbA_{1c} 为 7% 未被检测到可以作为感染或伤口并发症发生率更高的显著临界值, 这与 ADA 的指南矛盾^[17]。Cancienne 等发现 HbA_{1c} ≥ 8% 的患者, 相比于 HbA_{1c} < 8% 的患者, 在行 TKA 后 1 年内感染的可能性更高 (OR 1.7, 95% CI 1.2~2.4, P=0.004)。然而, 有学者指出, 因为其敏感性和中间特异性较差^[2], 这个 8% 的阈值作为术后感染的独立预测因素, 其临床作用很有限。在另一项 THA 的并行研究中^[14], Cancienne 等还发现围术期

HbA_{1c} > 7.5% 是术后 PJI 发生的重要危险因素, 但作为 PJI 的独立预测因子, 其临床作用较差^[5]。Stryker 等报道, 与 HbA_{1c} < 6.7% 的患者相比, 术前 HbA_{1c} > 6.7% 的患者在初次 TJA 后伤口并发症可能性高了 9 倍 (95% CI 1.14~71.20, P=0.03)^[19]。Jamsen 等确定了 HbA_{1c} 的阈值为 6.5%, 高于此阈值时发生 PJI 的概率显著增高^[18]。另一方面, Tarabichi 等在最近的一项研究中展示了用观测者操作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 并且使用 Youden 指数估量, 用于预测并发症的 HbA_{1c} 的最佳截断值, 找到用于预测 TJA 中 PJI 的阈值为 7.7% (95% CI 6.25~8.05, Youden 指数 0.38, 切点 0.019)^[20]。Yang 等做的系统评价和荟萃分析表明以 7% 作为用于预测 PJI 的 HbA_{1c} 截断值仍是有争议性的^[21]。同样, Shohat 等最近发布的系统评价和荟萃分析表明, 骨科文献中未能就用于预测 TJA 中 SSI 的最佳 HbA_{1c} 值达成共识^[22]。

Cancienne 等报道, 在脊柱和颈椎手术中, HbA_{1c} 水平 7.5% 是预测感染的一个重要阈值^[12]。另一方面, Hikata 等发现术后 SSI 的糖尿病患者术前的 HbA_{1c} 值明显更高, 并建议 HbA_{1c} 水平应维持在 7% 以下以防止发生 SSI^[16]。

在针对足踝关节手术以及 HbA_{1c} 阈值的极少数研究中, Domek 等报道, 较大的 HbA_{1c} 值与感染之间有显著关联, 但他们无法确定能够预测更大感染风险的 HbA_{1c} 值^[13]。

关于关节镜检查的研究数量最少, 其中, Cancienne 等最近报道了围术期 HbA_{1c} 为 8% 可以作为一个阈值, 但由于灵敏度过低, 其临床适用性有限^[11]。

Dronge 等报道了一组 490 例接受了非心脏手术的糖尿病患者的结果, 其中 63 例接受了骨科手术, 并发现 HbA_{1c} < 7% 与术后感染风险显著减低有关^[14]。

总之, 对于不同类型的骨科手术的研究报道了可以预

测术后感染的宽泛的 HbA_{1c} 阈值水平。在这一问题上目前还没有达成共识,既未针对相同的骨科手术进行研究,也未针对不同的骨科手术进行研究。最终的 HbA_{1c} 阈值仍然存在争议;然而,文献表明,这个阈值最有可能为 7.5%~8%。检测 HbA_{1c} 最佳阈值的更大规模研究以及检测血糖控制的替代标志物的研究都是有必要的^[10]。

(王津/张飞洋·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Adams AL, Paxton EW, Wang JQ, et al. Surgical outcomes of total knee replacement according to diabetes status and glycemic control, 2001 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(6): 481-487.
- [2] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Is there an association between hemoglobin A1c and deep postoperative infection after TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1642-1649.
- [3] Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 726-9.e1.
- [4] O'Keefe DT, Maraka S, Rizza RA. HbA_{1c} in the evaluation of diabetes mellitus. *JAMA.* 2016; 315: 605-606.
- [5] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Is there a threshold value of hemoglobin A1c that predicts risk of infection following primary total hip arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S236-S240.
- [6] Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is hemoglobin A1c or perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection or death following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1197-1202.
- [7] Harris AH, Bowe TR, Gupta S, Ellerbe LS, Giori NJ. Hemoglobin A1C as a marker for surgical risk in diabetic patients undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 25-29.
- [8] Kremers HM, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 439-443.
- [9] Satake K, Kanemura T, Matsumoto A, Yamaguchi H, Ishikawa Y. Predisposing factors for surgical site infection of spinal instrumentation surgery for diabetes patients. *Eur Spine J.* 2013; 22: 1854-1858.
- [10] Shohat N, Tarabichi M, Tischler EH, Jabbar S, Parvizi J. Serum Fructosamine: a simple and inexpensive test for assessing preoperative glycemic control. *J Bone Joint Surg.* 2017; 99: 1900-1907.
- [11] Cancienne JM, Miller MD, Browne JA, Werner BC. Not all patients with diabetes have the same risks; perioperative glycemic control is associated with postoperative infection following knee arthroscopy. *Arthroscopy.* 2018; 24: 1561-1569.
- [12] Cancienne JM, Werner BC, Hassanzadeh H, Singla A, Shen FH, Shimer AL. The association of perioperative glycemic control with deep postoperative infection after anterior cervical discectomy and fusion in patients with diabetes. *World Neurosurg.* 2017; 102: 13-17.
- [13] Domek N, Dux K, Pinzur M, Weaver F, Rogers T. Association between hemoglobin A1c and surgical morbidity in elective foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg.* 2016; 55: 939-943.
- [14] Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg.* 2006; 141: 375-380.
- [15] Han HS, Kang SB. Relations between long-term glycemic control and postoperative wound and infectious complications after total knee arthroplasty in type 2 diabetics. *Clin Orthop Surg.* 2013; 5: 118-123.
- [16] Hikata T, Iwanami A, Hosogane N, et al. High preoperative hemoglobin A1c is a risk factor for surgical site infection after posterior thoracic and lumbar spinal instrumentation surgery. *J Orthop Sci.* 2014; 19: 223-228.
- [17] Hwang JS, Kim SJ, Bamne AB, Na YG, Kim TK. Do glycemic markers predict occurrence of complications after total knee arthroplasty in patients with diabetes? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 1726-1731.
- [18] Jansen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 196-201.
- [19] Stryker LS, Abdel MP, Morrey ME, Morrow MM, Kor DJ, Morrey BF. Elevated postoperative blood glucose and preoperative hemoglobin A1C are associated with increased wound complications following total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 808-814, S1-2.
- [20] Tarabichi M, Shohat N, Kheir MM, et al. Determining the threshold for HbA_{1c} as a predictor for adverse outcomes after total joint arthroplasty: a multicenter, retrospective study. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S263-S267.e1.
- [21] Yang L, Sun Y, Li G, Liu J. Is hemoglobin A1c and perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection following total joint arthroplasty?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2017; 96: e8805.
- [22] Shohat N, Muhsen K, Gilat R, Rondon AJ, Chen A, Parvizi J. Inadequate glycemic control is associated with increased surgical site infection in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 2312-2321.e3.

Fatih Küçükdurmaz, Jay Lieberman

问题 5: 血小板增多症是否会增加骨科手术患者 SSI/PJI 风险?

建议: 血小板增多症患者不太可能会增加术后 SSI/PJI 风险。然而,严重的血小板增多症患者应在骨科手术前进行风险评估。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 89%; 反对: 4%; 弃权: 7%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

不同地方和实验室的血小板正常上限存在差异, 一般上限范围为 (35~45) 万/mL [(350~450) × 10⁹/L]^[1,2]。新近诊断的血小板增多症可能是存在血液克隆性疾病(肿瘤、自身免疫性)或血液系统反应性改变(继发性)的标志^[1]。

反应性血小板增多症是指在没有慢性血液系统疾病的背景下, 由于细菌感染、肿瘤、败血症、多发创伤或近期手术等原因导致的炎症反应, 从而造成的血小板增多症。反应性血小板增多症在临床实践中最常见的原因是感染或潜在的炎症^[1-3]。

IL 和 CRP 的增高与感染有关。任何导致血清白介素

(尤其是 IL-6) 升高的情况会继续发外周血中的血小板计数增加^[4,5]。尽管其机制尚不完全清楚, 大于 81% 的反应性血小板增多症患者血清 IL-6 或 CRP 升高^[6,7]。反应性血小板增多症患者的血小板升高程度较小(高至 70 万/ μ L), 其血小板结构和功能正常, 骨髓正常。然而血清 IL-6 浓度升高程度与血小板计数高低并无相关性^[7]。

反应性血小板增多症的血小板功能和结构是正常的, 因此不大可能增加术中、术后的出血量。尽管不存在异常出血、血肿形成, 血小板增多症和发生 SSI/PJI 的联系仍不确定。在非骨科的文献中, 一项研究认为该病在神经外科手术中与感染的发生存在联系^[8], 然而该研究缺乏详细数据来证实该联系。

因此, 反应性血小板增多症与感染的关系仍未被证

实。然而,基于血小板增多症可能是肿瘤、感染或其他疾病的外在表现,对于择期手术患者,术前应再做详细的检查来减小感染风险。

(王津/张飞洋·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Valade N, Decailliot F, Rébufat Y, Heurtematte Y, Duvaldestin P, Stéphan F. Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology, and clinical significance. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 18 - 23. doi: 10.1093/bja/ach286.
- [2] Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*. 2011; 536062. doi: 10.1155/2011/536062.
- [3] Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med*. 1999; 245: 295 - 300. doi: 10.1046/j.1365 - 2796.1999.00452.x.
- [4] Alexandrakis MG, Passam FH, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. *Respir Med*. 2002; 96: 553 - 558. doi: 10.1053/rmed.2002.1328.
- [5] Aranceda M, Krishnan V, Hall K, Kalbfleisch J, Krishnaswamy G, Krishnan K. Reactive and clonal thrombocytosis; proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. *South Med J*. 2001; 94: 417 - 420.
- [6] Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med*. 1994; 97: 374 - 378. doi: 10.1016/0002 - 9343(94)90306 - 9.
- [7] Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol*. 1991; 79: 286 - 290. doi: 10.1111/j.1365 - 2141.1991.tb04534.x.
- [8] Karhade AV, Cote DJ, Larsen AMG, Smith TR. Neurosurgical infection rates and risk factors; a national surgical quality improvement program analysis of 132, 000 patients, 2006 - 2014. *World Neurosurg*. 2017; 97: 205 - 212. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.056.

1.5 风险管控(局部因素)

Ricardo Sousa, Antonia F. Chen

问题 1: 术前进行 MRSA 去定植是否可有效减少人工关节置换患者的 SSI/PJI? 如果是,术前 MRSA 去定植的成本效益如何?

建议: 基于文献结果的不一致性,术前常规筛查和清除 MRSA 的措施未能获得明确推荐。此外,无法明确推荐采取选择性或者普遍性治疗,虽然普遍性治疗似乎是成本效益最佳和实施最容易的措施。使用聚维酮碘鼻用药膏等替代莫匹罗星或许可消除普遍性治疗增加抗生素耐药的顾虑。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 86%;反对: 7%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

有文献证据显示鼻腔或皮肤存在金黄色葡萄球菌定植的患者行人工关节置换术后发生 SSI 和 PJI 的风险将增加^[1-3]。金黄色葡萄球菌所致 SSI 在人工关节置换患者中的发病率要明显高于其他骨科手术患者^[4]。目前还不清楚这是否仅仅归因于携带者状态,还是金黄色葡萄球菌定植与其他 PJI 危险因素(如糖尿病、肥胖、肾功能不全、炎症性关节炎或免疫抑制)共同影响所致^[2,5,6]。例如, Maoz 等^[7]在一项多变量分析研究中分析了 3 672 例人工髋关节置换术和 406 例人工髋关节翻修术的数据,发现金黄色葡萄球菌定植与 PJI 发病率升高有关,但并非独立危险因素。

即便如此,PJI 病例中存在着一种内源性污染的途径早已被意识到^[8]。虽然从携带者的伤口与鼻腔分离出的微生物存在高度一致性,金黄色葡萄球菌感染也可见于非携带者^[2,9,10]。内源性污染途径所致感染多于传统的外源性获得性感染的现状不是恒久不变的,这可能取决于地理因素、医疗机构及流行病学特点。已有研究表明医疗结构内的 MRSA 感染流行并非一定导致择期髋、膝关节置换术后 MRSA 感染率升高^[11]。然而,许多医疗机构尝试通

过开展术前筛查和采取减少金黄色葡萄球菌携带者细菌定植的措施,尽量减少可能潜在但可干预的风险因素,从而降低感染率。

许多不同的筛查方法已被报道。良好的筛查试验要求能够以较小的成本鉴定出所有金黄色葡萄球菌携带者,并且灵敏度较高。使有效的治疗方法更易执行并提高成本效益,在不造成短期或长期、患者或社会不利影响的前提下实现术前清除金黄色葡萄球菌。常规培养技术常被应用,但由于每位患者取样数量和取样方法的不同,这些技术的敏感度差异性较大。自然地,身体多部位筛查识别携带者的敏感度更高,使用鼻拭子作为细菌定植检查的替代方法可能仅仅鉴定出 2/3 的真正 MRSA 携带者^[12,13]。基于分子聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)的筛查技术可在短时间内提供筛查结果,但此技术费用昂贵,且 PCR 在理论上相较于传统培养的优势的相关证据并不一致^[14,15]。

为清除携带者的金黄色葡萄球菌,通常是通过术前 5 天开始使用鼻用莫匹罗星药膏(每日 2 次)和洗必泰消毒全身(每日 1 次)来实现的^[16,17]。此方法的最大争议在于额外使用莫匹罗星可能会增加抗生素耐药的风险。

其他可选的细菌清除方法有消毒剂(如聚维酮碘)的使用,而不是使用抗生素(如莫匹罗星)。但我们要中肯地评价,并非所有聚维酮碘产品均可有效根除鼻腔金黄色葡萄球菌^[18]。目前已研制出专门用于鼻腔的聚维酮碘产品,它所含有的赋形剂可保护溶液,使其免于鼻腔分泌物的影响而失活,在体外检验中其效果要优于传统产品,如莫匹罗星^[19]。这种聚维酮碘疗法可在治疗 1 小时后迅速且显著地减少细菌计数。一项前瞻性非盲法随机临床试验表明,与初次或翻修 TJA(或脊柱融合)患者术前使用莫匹罗星治疗 5 天相比,术前使用聚维酮碘清除细菌可显著减少金黄色葡萄球菌感染^[19,20]。

这些治疗方法可有效减少患者的金黄色葡萄球菌定植,但即使经过充分治疗后,20%患者仍有金黄色葡萄球菌定植^[3,21-24]。即使术前成功根除细菌,根除效果尚缺乏长期随访结果^[25,26]。细菌清除治疗后患者(尤其是 MRSA 携带者)的感染风险并不低于无细菌定植患者的基线水平^[2,21,24,27-29]。虽然如此,来源于数项回顾性研究的中等质量证据表明,术前普遍性治疗或普遍性筛查以及对被确认的携带者进行治疗可能均有益于减少总体的 SSI^[24,30-32],尤其是减少择期骨科手术后的金黄色葡萄球菌和 MRSA 感染^[24,33-36]。

金黄色葡萄球菌筛查和治疗的成本效益来源于为了预防感染而实施的筛查和清除细菌方法所节约的费用^[37]。因此,基于金黄色葡萄球菌的普遍携带状况、筛查和治疗成本、PJI 发病率以及治疗 PJI 的社会经济成本,与筛查后再治疗的方案相比,普遍性清除似乎是治疗金黄色葡萄球菌定植的成本效益最高的方案。普遍性清除更容易实行且资源消耗更小,更重要的是,没有携带者因为筛查敏感度问题或鉴定及时性失治。然而,全覆盖治疗理论上与成本增加有关,这些成本常常在经济模式中被忽视,如局部抗菌剂(如莫匹罗星)出现耐药性风险导致治疗成本增加^[38]。虽然普遍性清除似乎是成本效益最高的做法,一个或两个拭子筛查与治疗的策略也可获得成本效益不错的结果。最重要的是根据每个医疗机构 PJI 风险的基本情况和患者亚群选择最合适的方案。就这一点而言,需要强调的是,虽然 TJA 患者可能会发现具体的金黄色葡萄球菌和 MRSA 定植的医学和人口统计学风险因素,仍有一大部分携带者的危险因素是未知的。因此,对高危人群进行选择筛查并不是准确识别携带者的有效手段^[5,6,27,39,40]。由于目前的数据显示出不一致的结果,评估术前清除金黄色葡萄球菌(以减少全关节置换术后 PJI)真正价值的明确数据仍然缺乏。

(陈锦伦·译 曾意荣·审校 彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

[1] Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of staphylococcus aureus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 9-17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939.

[2] Sousa RJ, Barreira PM, Leite PT, Santos AC, Ramos MH, Oliveira

AF. Preoperative staphylococcus aureus screening/decolonization protocol before total joint arthroplasty—results of a small prospective randomized trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 234-239. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.003.

[3] Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 353-358. doi: 10.1086/341025.

[4] Price CS, Williams A, Phillips G, Dayton M, Smith W, Morgan S. Staphylococcus aureus nasal colonization in preoperative orthopaedic outpatients. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 2842-2847. doi: 10.1007/s11999-008-0337-x.

[5] Walsh AL, Fields AC, Dieterich JD, Chen DD, Bronson MJ, Moucha CS. Risk factors for staphylococcus aureus nasal colonization in joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1530-1535. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.038.

[6] Campbell KA, Cunningham C, Hasan S, Hutzler L, Bosco JA. Risk factors for developing staphylococcus aureus nasal colonization in spine and arthroplasty surgery. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2015; 73: 276-281.

[7] Maoz G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, et al. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 453-459. doi: 10.1007/s11999-014-3780-x.

[8] Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Bacteria isolated from deep joint sepsis after operation for total hip or knee replacement and the sources of the infections with Staphylococcus aureus. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 19-29.

[9] Berthelot P, Grattard F, Cazorla C, Passot JP, Fayard JP, Meley R, et al. Is nasal carriage of staphylococcus aureus the main acquisition pathway for surgical-site infection in orthopaedic surgery? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29: 373-382. doi: 10.1007/s10096-009-0867-5.

[10] Skråmm I, Fossum Moen AE, Årøen A, Bukholm G. Surgical site infections in orthopaedic surgery demonstrate clones similar to those in orthopaedic staphylococcus aureus nasal carriers. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 882-888. doi: 10.2106/JBJS.M.00919.

[11] Uçkay I, Lübbecke A, Harbarth S, Emonet S, Tovmirzaeva L, Agostinho A, et al. Low risk despite high endemicity of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections following elective total joint arthroplasty: a 12-year experience. *Ann Med*. 2012; 44: 360-368. doi: 10.3109/07853890.2010.550932.

[12] Matheson A, Christie P, Stari T, Kavanagh K, Gould IM, Masterton R, et al. Nasal swab screening for methicillin-resistant staphylococcus aureus — how well does it perform? A cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 803-808. doi: 10.1086/666639.

[13] Young BC, Votintseva AA, Foster D, Godwin H, Miller RR, Anson LW, et al. Multi-site and nasal swabbing for carriage of staphylococcus aureus: what does a single nose swab predict? *J Hosp Infect*. 2017; 96: 232-237. doi: 10.1016/j.jhin.2017.01.015.

[14] Andriessse GI, van Rijen M, Bogaers D, Bergmans AMC, Kluytmans J a. JW. Comparison of two PCR-based methods and conventional culture for the detection of nasal carriage of Staphylococcus aureus in pre-operative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 1223-1226. doi: 10.1007/s10096-009-0770-0.

[15] Tsang ST, McHugh MP, Guerenidain D, Gwynne PJ, Boyd J, Simpson AH, et al. Underestimation of staphylococcus aureus (MRSA and MSSA) carriage associated with standard culturing techniques: one third of carriers missed. *Bone Joint Res*. 2018; 7: 79-84. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0175.R1.

[16] Wendt C, Schinck S, Württemberger M, Oberdorfer K, Bock-Hensley O, von Baum H. Value of whole-body washing with chlorhexidine for the eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 1036-1043. doi: 10.1086/519929.

[17] van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing staphylococcus aureus infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD006216. doi: 10.1002/14651858.CD006216.pub2.

[18] Rezapoor M, Nicholson T, Tabatabaee RM, Chen AF, Maltenfort MG, Parvizi J. Povidone-iodine-based solutions for decolonization of nasal staphylococcus aureus: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2815-2819. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.039.

[19] Anderson MJ, David ML, Scholz M, Bull SJ, Morse D, Hulse-Stevens M, et al. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus and S. aureus within the anterior nares. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 2765-2773. doi: 10.1128/AAC.04624-14.

[20] Phillips M, Rosenberg A, Shopsis B, Cuff G, Skeete F, Foti A, et al. Preventing surgical site infections: a randomized, open-label trial of nasal mupirocin ointment and nasal povidone-iodine solution. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 826-832. doi: 10.1086/676872.

[21] Baratz MD, Hallmark R, Odum SM, Springer BD. Twenty percent of patients may remain colonized with methicillin-resistant staphylococcus aureus despite a decolonization protocol in patients undergoing elective total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2283-2290. doi: 10.1007/s11999-015-4191-3.

[22] Chen AF, Heyl AE, Xu PZ, Rao N, Klatt BA. Preoperative decolonization effective at reducing staphylococcal colonization in total

- joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 18 - 20. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.036.
- [23] Moroski NM, Woolwine S, Schwarzkopf R. Is preoperative staphylococcal decolonization efficient in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 444 - 446. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.017.
- [24] Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1820 - 1826. doi: 10.2106/JBJS.1.01050.
- [25] Economides DM, Deirmengian GK, Deirmengian CA. Staphylococcus aureus colonization among arthroplasty patients previously treated by a decolonization protocol: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3128 - 3132. doi: 10.1007/s11999-013-2856-3.
- [26] Immerman I, Ramos NL, Katz GM, Hutzler LH, Phillips MS, Bosco JA. The persistence of staphylococcus aureus decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine: implications for patients requiring multiple or delayed procedures. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 870 - 876. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.010.
- [27] Murphy E, Spencer SJ, Young D, Jones B, Blyth MJG. MRSA colonisation and subsequent risk of infection despite effective eradication in orthopaedic elective surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 548 - 551. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.24969.
- [28] Ramos N, Stachel A, Phillips M, Vigdorichik J, Slover J, Bosco JA. Prior staphylococcus aureus nasal colonization: a risk factor for surgical site infections following decolonization. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016; 24: 880 - 885. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00165.
- [29] Tandon T, Tados BJ, Akhurst H, Avasthi A, Hill R, Rao M. Risk of surgical site infection in elective hip and knee replacements after confirmed eradication of MRSA in chronic carriers. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3711 - 3717. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.036.
- [30] Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for staphylococcus aureus to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1501 - 1507. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.014.
- [31] Malcolm TL, Robinson LD, Klika AK, Ramanathan D, Higuera CA, Murray TG. Predictors of staphylococcus aureus colonization and results after decolonization. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016; 2016: 4367156. doi: 10.1155/2016/4367156.
- [32] Sporer SM, Rogers T, Abella L. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus screening and decolonization to reduce surgical site infection in elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 144 - 147. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.019.
- [33] Barbero Allende JM, Romanyk Cabrera J, Montero Ruiz E, Vallés Purroy A, Melgar Molero V, Agudo López R, et al. [Eradication of staphylococcus aureus in carrier patients undergoing joint arthroplasty]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 95 - 100. doi: 10.1016/j.eimc.2014.03.004.
- [34] Barbero JM, Romanyk J, Vallés A, Plasencia MA, Montero E, López J. [Decolonization for staphylococcus aureus carriers in arthroplasty surgery after hip fracture]. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30: 264 - 268.
- [35] Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF. Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 981 - 986; discussion 986 - 988. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.025.
- [36] Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA*. 2015; 313: 2162 - 2171. doi: 10.1001/jama.2015.5387.
- [37] Stambough JB, Nam D, Warren DK, Keeney JA, Clohisy JC, Barrack RL, et al. decreased hospital costs and surgical site infection incidence with a universal decolonization protocol in primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 728 - 734.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.041.
- [38] Hetem DJ, Bootsma MC, Bonten MJ. Prevention of surgical site infections: decontamination with mupirocin based on preoperative screening for staphylococcus aureus carriers or universal decontamination? *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 631 - 636. doi: 10.1093/cid/civ990.
- [39] de Wouters S, Daxhelet J, Kaminski L, Thienpont E, Cornu O, Yombi JC. Selective methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) screening of a high risk population does not adequately detect MRSA carriers within a country with low MRSA prevalence. *Acta Orthop Belg*. 2015; 81: 620 - 628.
- [40] Schmidt HM, Izon C, Maley MW. Demographic screening for MRSA may compromise the effectiveness of ring fencing on a joint replacement unit. *J Hosp Infect*. 2012; 82: 207 - 209. doi: 10.1016/j.jhin.2012.07.020.

Gregory K, Deirmengian, María S. Quevedo

问题 2: MRSA/甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA)的去定植方法有哪些? 每种方法的利弊如何?

建议: 鼻腔去定植方法包括 2%莫匹罗星药膏、5%聚维酮溶液、以酒精为基础的产品和以洗必泰为基础的产品。每种去定植方法在有效性、细菌耐药性形成和患者依从性三个方面上均有各自的优点和缺点。然而,所有产品均具有潜在作用,何种方法可更好地清除 MRSA 尚未达成共识。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%;反对: 3%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

MSSA 和 MRSA 是导致髋、膝关节 PJI 的最常见微生物。存在这些微生物定植的患者罹患 PJI 的风险增加^[1-6]。普通人群中高达 20%~30%的人是无症状的 MSSA 携带者,鼻腔是细菌定植的主要部位^[5,7]。有研究表明,通过清除这类患者鼻腔中的定植细菌可以减少 MASA/MSSA 细菌的生物性的负载,从而降低 PJI 发病率,但由于这些结果源于证据等级不足的研究^[3]或定植菌人群接受了多种其他的治疗措施^[7-17],因此它的可信度是有限的。清除定植细菌通常联合其他预防措施,如使用消毒剂沐浴或围术期使用万古霉素^[1,3,15-18]。因此,许多机构提出了预防 PJI 的建议,但难以在最佳清除方法以及是否应常规开展清除上达成共识^[19]。目前有多种清除鼻腔细菌的方法,每种方

法各有其优缺点。

术前 5 天开始使用鼻用莫匹罗星(每天 2 次)是清除鼻腔 MRSA/MSSA 的最常用方法。用药方案主要针对大多数葡萄球菌属并考虑用药的安全性和可靠性^[20]。莫匹罗星的优点是价格低廉,许多研究证实了其可有效清除细菌和减少 PJI^[4,10,13-15]。其一周清除率为 94%,两周清除率为 65%^[21]。此药的缺点是 3.3%的病例出现了耐药菌^[22],术前用药使耐药发生率增加了 9 倍^[23]。此药的另一缺点是患者依从性不佳,因为使用鼻用药膏每天 2 次、连用 5 天的用药方式对患者而言是难以接受的^[24]。

采取术前 1 小时鼻腔使用 5%聚维酮碘溶液消毒这种方法以提高患者依从性和减少细菌耐药。与莫匹罗星的杀菌性和长效性不同,使用聚维酮碘后可提供长达 12 小时以上的抑菌作用。虽然与莫匹罗星相比,对于聚维酮碘

的相关研究较少,但一些研究已表明使用聚维酮碘以减少 PJI 的效果与莫匹罗星相当^[25]。

为了提高患者依从性和减少耐药,近来出现了不少新药,即以酒精为基础的溶液和以洗必泰为基础的溶液^[26]。Nozin 是一种以乙醇为基础的非处方鼻腔消毒剂。此产品表现出了替代抗生素治疗的潜力^[25],因为它具有预防出现抗生素耐药和用途单一的优点^[19]。

然而,未来需要更多设计良好的研究以证实常规筛查和清除细菌是具有成本效益的做法,以及确定清除细菌的最佳方法。由于 PJI 发病率较低,任何验证显著降低感染率的相关研究必须纳入大量患者。比如,Sousa 等阐明为了验证感染率从 4% 显著下降至 2%,研究中的治疗组和非治疗组需各纳入 1 100 名以上患者^[3]。此外,目前的研究对于各种清除方法的副作用、抗生素耐药性和成本效益等其他方面的数据结果报道较少^[1,3,15,27,28]。

(陈锦伦·译 曾意荣·审校 彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Chen AF, Heyl AE, Xu PZ, Rao N, Klatt BA. Preoperative decolonization effective at reducing staphylococcal colonization in total joint arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 18 - 20. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.036.
- [2] Parvizi J, Azzam K, Ghannem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1732 - 1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z.
- [3] Sousa RJG, Barreira PM, Leite PT, Santos AC, Ramos MH, Oliveira AF. Preoperative staphylococcus aureus screening/decolonization protocol before total joint arthroplasty—results of a small prospective randomized trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 234 - 239. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.003.
- [4] Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 319 - 323. doi: 10.1086/501763.
- [5] Price CS, Williams A, Philips G, Dayton M, Smith W, Morgan S. Staphylococcus aureus nasal colonization in preoperative orthopaedic outpatients. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 2842 - 2847. doi: 10.1007/s11999-008-0337-x.
- [6] Weiser MC, Moucha CS. The current state of screening and decolonization for the prevention of staphylococcus aureus surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1449 - 1458. doi: 10.2106/JBJS.N.01114.
- [7] Lucet JC, Regnier B. Screening and decolonization: does methicillin-susceptible Staphylococcus aureus hold lessons for methicillin-resistant S. aureus? *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 585 - 590. doi: 10.1086/655695.
- [8] Bebek SP, Green DM, Awad SS. Effect of a preoperative decontamination protocol on surgical site infections in patients undergoing elective orthopedic surgery with hardware implantation. *JAMA Surg*. 2015; 150: 390 - 395. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3480.
- [9] Goyal N, Miller A, Tripathi M, Parvizi J. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA): colonisation and pre-operative screening. *Bone Joint J*. 2013; 95 - B: 4 - 9. doi: 10.1302/0301-620X.95B1.27973.
- [10] Hacek DM, Robb WJ, Paule SM, Kudrna JC, Stamos VP, Peterson LR. Staphylococcus aureus nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1349 - 1355. doi: 10.1007/s11999-008-0210-y.
- [11] Hadley S, Immerman I, Hutzler L, Slover J, Bosco J. Staphylococcus aureus decolonization protocol decreases surgical site infections for total joint replacement. *Arthritis*. 2010; 2010: 924518. doi: 10.1155/2010/924518.
- [12] Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GAJ, Stuurman A, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery; the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 353 - 358. doi: 10.1086/341025.
- [13] Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1820 - 1826. doi: 10.2106/JBJS.I.01050.
- [14] Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for staphylococcus aureus to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1501 - 1507. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.014.
- [15] Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA*. 2015; 313: 2162 - 2171. doi: 10.1001/jama.2015.5387.
- [16] Stambough JB, Nam D, Warren DK, Keeney JA, Clohisey JC, Barrack RL, et al. Decreased hospital costs and surgical site infection incidence with a universal decolonization protocol in primary total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 728 - 734.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.041.
- [17] Sporer SM, Rogers T, Abella L. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus screening and decolonization to reduce surgical site infection in elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 144 - 147. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.019.
- [18] Ramos N, Stachel A, Phillips M, Vigdorichik J, Slover J, Bosco JA. Prior staphylococcus aureus nasal colonization: a risk factor for surgical site infections following decolonization. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016; 24: 880 - 885. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00165.
- [19] Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J*. 2017; 99 - B: 3 - 10. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.
- [20] Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hollis RJ, et al. Elimination of coincident staphylococcus aureus nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 101 - 106.
- [21] Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Wertheim HF, Nouwen JL, Bonten MJ. Eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 922 - 930. doi: 10.1086/597291.
- [22] Tenover FC, Tickler IA, Goering RV, Kreiswirth BN, Mediavilla JR, Persing DH, et al. Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant staphylococcus aureus from patients in United States hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 1324 - 1330. doi: 10.1128/AAC.05804-11.
- [23] Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk factors associated with mupirocin resistance in methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Hosp Infect*. 2010; 76: 206 - 210. doi: 10.1016/j.jhin.2010.06.023.
- [24] Caffrey AR, Woodmansee SB, Crandall N, Tibert C, Fielding C, Mikolich DJ, et al. Low adherence to outpatient preoperative methicillin-resistant Staphylococcus aureus decolonization therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 930 - 932. doi: 10.1086/661787.
- [25] Steed LL, Costello J, Lohia S, Jones T, Spannhake EW, Nguyen S. Reduction of nasal staphylococcus aureus carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic, alcohol-based nasal antiseptic. *Am J Infect Control*. 2014; 42: 841 - 846. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.008.
- [26] Anderson MJ, David ML, Scholz M, Bull SJ, Morse D, Hulse-Stevens M, et al. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant staphylococcus aureus and S. aureus within the anterior nares. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 2765 - 2773. doi: 10.1128/AAC.04624-14.
- [27] Liu Z, Norman G, Iheozor-Ejiofor Z, Wong JK, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in staphylococcus aureus carriers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5: CD012462. doi: 10.1002/14651858.CD012462.pub2.
- [28] Schlett CD, Millar EV, Crawford KB, Cui T, Lanier JB, Tribble DR, et al. Prevalence of chlorhexidine-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus following prolonged exposure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 4404 - 4410. doi: 10.1128/AAC.02419-14.

Bryan D. Springer, Per Åkesson, Qiaojie Wang, Michael Geary

问题 3: 经 MRSA 去定植治疗后,患者是否需要接受再次筛查?

建议: 我们认识到尽管采取了术前细菌去定植治疗,部分 MRSA 携带者仍然残留有细菌定植。目前尚无证据表明二次

筛查及随后的 MRSA 再次去定植治疗可改变围术期预防性使用抗生素的做法并进一步降低 PJI 风险。

证据等级：有限。

代表投票：同意：87%；反对：8%；弃权：5%。绝对多数，强烈共识。

阐释

MSSA 或 MRSA 定植可增加择期髋、膝关节置换术后手术切口金黄色葡萄球菌感染的风险^[1,2]。在美国，0.6%~6%的人群是 MRSA 携带者^[1,3]。对于拟行髋、膝关节置换术的 MRSA 携带者，常规处理方案包括术前清除细菌治疗和围术期使用万古霉素。

之前的研究已证实拟行 TJA 患者中开展 MRSA 筛查和清除治疗可显著减少 MRSA 携带者比例^[1,4-6]。然而，关于金黄色葡萄球菌清除治疗降低髋、膝关节置换患者 SSI 和 PJI 发病率的作用仍存在争议。一项包含 4 项研究的 Meta 分析显示，预防性 MRSA 清除治疗可减少约 39% SSI 病例^[9]。另一项包含 19 项研究的 Meta 分析显示清除细菌治疗可降低 SSI 发病率^[10]，然而其中 5 项研究的结果无统计学意义且检验效能不足。Baratz 等回顾性分析了 3 434 名行择期初次或翻修髋、膝关节置换术患者，随访时间超过 2 年^[11]。尽管可成功获得手术日 78% 的 MRSA 清除率，与历史对照组相比，SSI 发病率并无降低。

一些研究于手术日二次筛查 MRSA，结果显示尽管采取术前清除细菌治疗，20% 患者仍存在 MRSA 定植^[8,11,12]。类似地，MRSA 携带者行清除治疗后接受再次筛查，结果显示 MRSA 重新定植率高达 38%^[13,14]。然而，尚无研究专门调查与之前接受清除细菌治疗的 MRSA 携带者相比，顽固性 MRSA 定植是否会增加 SSI 风险。此外，MRSA 二次筛查和重复清除治疗的成本效益是另一个需要考虑的重要问题。Slover 等估算每例全髋关节或全膝关节感染性翻修手术的费用约 70 000 美元^[15]。该作者评估筛查和清除细菌治疗需使翻修率下降 35% 才具有成本效益^[15]。更重要的是，有研究表明长期使用莫匹罗星将增加 MRSA 携带者出现莫匹罗星耐药的风险^[16]。

一个重要问题是，对已确认为 MRSA 携带者行二次筛查是否会改变目前和将来实施的择期骨科手术的具体临床处理措施。对于几乎所有存在 MRSA 定植史的患者，不管最近细菌定植情况如何，围术期抗生素使用将包含万古霉素。某些医院政策规定，需对手术日所识别的 MRSA 顽固性定植患者采取接触隔离措施，而那些 MRSA 清除成功患者则无须接触隔离。这些围术期措施对于降低 SSI 发病率的作用尚不清楚。

最可能从二次筛查中获益的人群是接受初次筛查一段时间后的 MSSA 携带者和无细菌定植患者^[12,14]。研究表明，二次筛查可识别出新的 MRSA 病例^[12,14]。对于这

些患者，额外手术前二次筛查可能是有益的，因为其可识别出新的 MRSA 携带者，进而改变围术期抗生素的选择。

(陈锦伦·译 曾意荣·审校 彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献：

- [1] Weiser MC, Moucha CS. The current state of screening and decolonization for the prevention of staphylococcus aureus surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1449-1458. doi: 10.2106/JBJS.N.01114.
- [2] Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 319-323. doi: 10.1086/501763.
- [3] Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with staphylococcus aureus in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1226-1234. doi: 10.1086/533494.
- [4] Kohler P, Bregenzer-Witteck A, Rettenmund G, Otterbech S, Schlegel M. MRSA decolonization: success rate, risk factors for failure and optimal duration of follow-up. *Infection.* 2013; 41: 33-40. doi: 10.1007/s15010-012-0290-1.
- [5] Sai N, Laurent C, Strale H, Denis O, Byl B. Efficacy of the decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriers in clinical practice. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015; 4: 56. doi: 10.1186/s13756-015-0096-x.
- [6] Sousa RJG, Barreira PMB, Leite PTS, Santos ACM, Ramos MHSS, Oliveira AF. Preoperative staphylococcus aureus screening/ decolonization protocol before total joint arthroplasty-results of a small prospective randomized trial. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 234-239. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.003.
- [7] Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA.* 2015; 313: 2162-2171. doi: 10.1001/jama.2015.5387.
- [8] Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Guleczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 1820-1826. doi: 10.2106/JBJS.I.01050.
- [9] Sadigursky D, Pires HS, Rios SA, Rodrigues Filho FL, Queiroz GC de, Azi ML. Prophylaxis with nasal decolonization in patients submitted to total knee and hip arthroplasty: systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ortop.* 2017; 52: 631-637. doi: 10.1016/j.rboe.2016.10.018.
- [10] Chen AF, Wessel CB, Rao N. Staphylococcus aureus screening and decolonization in orthopaedic surgery and reduction of surgical site infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 2383-2399. doi: 10.1007/s11999-013-2875-0.
- [11] Baratz MD, Hallmark R, Odum SM, Springer BD. Twenty percent of patients may remain colonized with methicillin-resistant staphylococcus aureus despite a decolonization protocol in patients undergoing elective total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2283-2290. doi: 10.1007/s11999-015-4191-3.
- [12] Moroski NM, Woolwine S, Schwarzkopf R. Is preoperative staphylococcal decolonization efficient in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 444-446. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.017.
- [13] Immerman I, Ramos NL, Katz GM, Hutzler LH, Phillips MS, Bosco JA. The persistence of staphylococcus aureus decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine; implications for patients requiring multiple or delayed procedures. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 870-876. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.010.
- [14] Economides DM, Deirmengian GK, Deirmengian CA. Staphylococcus aureus colonization among arthroplasty patients previously treated by a decolonization protocol: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3128-3132. doi: 10.1007/s11999-013-2856-3.
- [15] Slover J, Haas JP, Quirno M, Phillips MS, Bosco JA. Cost-effectiveness of a staphylococcus aureus screening and decolonization program for high-risk orthopedic patients. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 360-365. doi: 10.1016/j.arth.2010.03.009.
- [16] Peterson LR, Samia NI, Skinner AM, Chopra A, Smith B. Antimicrobial stewardship lessons from mupirocin use and resistance in methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4: ofx093. doi: 10.1093/ofid/ofx093.

1.6 风险管控(全身因素)

Edmundo Ford Jr, Hany Bedair

问题 1: 既往 SSI/PJI 是否会增加另一个关节随后感染的风险? 如果是, 对于另一个关节有活动性 PJI 或者接受过治疗的 PJI 的患者, 是否应该暂缓择期关节置换术?

建议: 是的, 一个关节既往患有 SSI 和 PJI 会增加另一个关节随后感染的风险。活动性感染患者择期关节置换应当暂缓。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 4%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

活动性局部或全身感染, 以及既往或当前不同关节的 SSI 和 PJI, 都被证实与随后关节 PJI 的风险因素相关^[1-8]。患者多关节中一个关节发生感染, PJI 的发生率高达 20%^[9]。与其他风险因素一样, 血行传播在首次感染过程中发挥重要作用。

Murray 等^[10]评估感染从一关节血行传播至另一关节的风险高达 18%。Zimmerli 等^[8]发现金黄色葡萄球菌菌血症使这一风险增加至 29%。在其研究中, 31 例(45 例人工关节)金黄色葡萄球菌菌血症患者中 13 例出现关节假体感染。细菌的来源分别为皮肤软组织、导管、椎体骨髓炎、肺炎和对侧人工关节。此外, 血源性播种术的风险也取决于感染发生前患者的情况。远端可疑感染发挥重要作用, 例如, 下肢皮肤感染常通过淋巴途径传播感染而非血行传播^[7,11]。Swan 等^[12]的第二项研究确定了这一现象, 患有多重并发症的患者具有更高的风险因远端感染而发生 PJI, 最普遍的是近期的蜂窝组织炎。

既往接受过 PJI 治疗的患者新的关节发展成 PJI 的风险会高出 11%。Bedair 等的一项研究中^[13], 作者特别研究了既往成功治疗了关节 PJI 后接受 TJA 的患者。这项多中心、回顾性、病例对照研究共纳入 90 例患者(35 例 THA 和 55 例 TKA)。研究发现 PJI 治疗病史的患者有更高的风险发生随后关节 PJI(10/90 vs. 0/90 对照组)(RR: 21.00, $P=0.035$)没有确认其他因素为发展成第二次关节感染的相关风险因素。

Abblitt 等^[14]也回顾了多个人工关节假体周围感染患者。共 167 例患者纳入研究, 其中 76 例患者有多处关节假体。10 例患者(13%)在其他部位发生 PJI, 且从一个关节传播到另一个关节的感染传播率为 8.3%。这是一项回顾性研究, 回顾了已行关节置换术后的感染情况, 不包括在已经发生 PJI 后所做的关节置换术。

回顾数据表明在发生远端感染的病例中, 血源传播风险确实存在。这也取决于致病菌, 如继发于金黄色葡萄球

菌的感染风险更高。因此, 存在潜在或可疑远端感染的情况下, 应延迟患者择期的关节置换术直到所有可能的感染源都得到治疗。PJI 之后发生另一关节的 PJI 的危害显而易见, 然而, 确切的风险仍未知。患者相关危险因素在 PJI 的发展中起着至关重要的作用, 因此需要慎重考虑。

(齐新宇·译 曾意荣·审校)

参考文献:

- [1] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection: are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty*. 2012; 27: 877 - 880. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.002.
- [2] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 902 - 907. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [3] Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, et al. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2300 - 2304. doi: 10.1007/s11999-015-4174-4.
- [4] Haverstock JP, Somerville LE, Naudie DD, Howard JL. Multiple periprosthetic joint infections: evidence for decreasing prevalence. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2862 - 2866. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.013.
- [5] Abblitt WP, Chan EW, Shinar AA. Risk of periprosthetic joint infection in patients with multiple arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017; 33: 840 - 843. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.024.
- [6] Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 647 - 649. doi: 10.1086/318704.
- [7] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Barbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with staphylococcus aureus bacteremia. *Am J Med*. 2016; 129: 221.e11 - 20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.
- [8] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect*. 2011; 63: 17 - 22. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.005.
- [9] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection: are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty*. 2012; 27: 877 - 880. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.002.
- [10] Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73: 1469 - 1474.
- [11] Uçkay I, Lübbeke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect*. 2009; 59: 337 - 345. doi: 10.1016/j.jinf.2009.08.015.
- [12] Swan J, Dowsey M, Babazadeh S, Mandaleson A, Choong PF. Significance of sentinel infective events in haematogenous prosthetic knee infections. *ANZ J Surg*. 2011; 81: 40 - 45. doi: 10.1111/j.1445-2197.2010.05486.x.
- [13] Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, et al. A history of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2300 - 2304. doi: 10.1007/s11999-015-4174-4.
- [14] Abblitt WP, Chan EW, Shinar AA. Risk of periprosthetic joint infection in patients with multiple arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 840 - 843. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.024.

问题 2: 有哪些免疫系统增强措施可以降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 除了优化内科情况以增强患者免疫力之外,有证据表明免疫营养物质(氨基酸)、补充维生素 D 及对金黄色葡萄球菌的被动/主动免疫可增强免疫系统功能,潜在降低 SSI/PJI 发生率。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 74%;反对: 11%;弃权: 15%。绝对多数,强烈共识。

阐释

免疫力与 SSI 和 PJI 的密切相关。因此,增强免疫系统可以减少 SSI 和 PJI。增强免疫系统可以降低 SSI 和 PJI 风险的强有力证据是围术期使用免疫抑制剂可以增加这些并发症。这种认识促使择期手术前停用免疫抑制药物(如糖皮质激素、DMARD 和生物制剂)^[1]。其他研究人员得出的结论是,尽管有证据支持类风湿性关节炎患者围术期可以使用甲氨蝶呤,使用 anti-TNF 药物是否会增加 SSI 的风险尚不清楚^[2]。

基于上述原因,择期手术前停用免疫抑制剂已作为一项标准被接受^[3,4],然而并没有随机、双盲、对照临床试验可指导围术期免疫抑制剂的使用^[5]。因此,为明确关于此问题的现有资料,我们在 2018 年 2 月 24 日完成一项经 PubMed 搜索关键词“免疫抑制”或“免疫刺激”和“SSI”或“PJI”或“择期手术”同行评议文献的系统综述。检索到自 1992 年至 2018 年共 60 篇文献。剔除 49 篇没有直接回答该问题的文献,剩余 11 篇分成两类:初步临床研究($n=7$, 4 项研究阳性结果^[6-9], 3 项研究阴性结果^[10-12]),临床综述($n=4$, 所有均为阳性结果^[1,2,5,13])。值得注意的是,一篇临床前文献综述中没有回答该问题的任何研究。

通过主动和被动免疫激活免疫系统来应对感染性微生物已应用多年。近期一些有前景的研究,重点关注于使用主动和被动免疫对抗 PJI 的主要致病因子金黄色葡萄球菌^[14,15]。虽然针对金黄色葡萄球菌的疫苗还没有应用于临床,Pfizer 的一项的临床试验正在评估四价疫苗对脊柱手术患者的疗效。也有可能研制出预防假单胞菌的疫苗^[16-17]。

关于低免疫力患者免疫与营养物质之间关系的研究由来已久。有报道指出,围术期使用谷氨酰胺、精氨酸、omega-3 多不饱和脂肪酸和核糖核酸可以减少术后并发症^[18]。Zheng 等一项包括 13 个随机对照试验共 1 269 例患者的 meta 分析指出,在患者术前常规饮食中添加免疫营养物质后的 SSI 风险减少,住院时间缩短^[19]。此外,还阐明了二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)的免疫调节效应^[19]。Horie 等在一项前瞻性研究中发现,术前给予富含精氨酸的营养物质可降低结直肠癌患者表浅的、深度和器官周围感染^[20]。然而,另一项研究发现术前或围

术期的免疫营养物质并不能减少头颈癌患者术后的感染并发症和 SSI^[10]。

维生素 D 是一种重要的免疫系统增强剂,其对于中性粒细胞活性、巨噬细胞的活化诱导辅助 1 型 t 细胞具有重要作用,该类细胞靶向杀灭常导致 PJI 的细菌病原体^[21,22]。Traven 等近期的一项研究结果表明,血清维生素 D 水平较低(25-OH)的患者接受关节置换术后 90 天的并发症的风险增高,包括 PJI^[23]。然而到目前为止,没有研究表明维生素 D 缺乏否定报道的相关性。此外,补充维生素 D 的剂量和时间仍未可知。

维生素 E 也通过其抗氧化性能在增强免疫系统功能方面发挥着重要作用。它还可减少细胞凋亡,增加巨噬细胞活化。Chen 等指出,与不含维生素 E 的超高分子聚乙烯颗粒相比,小鼠巨噬细胞吞噬富含维生素 E 的超高分子量聚乙烯(vitamin E-enriched ultra-high molecular weight polyethylene, VE-UHMWPE)颗粒后出现更少的细胞凋亡和 TNF 释放^[24]。Banche 等表明,VE-UHMWPE 对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的黏附性较差^[25]。相反的,Williams 等报道了将维生素 E 添加至 UHMWPE 可能不会降低生物膜相关的 PJI 发生率^[26]。因此还需要进一步的研究来阐明维生素 E 在预防 PJI 中的作用。

吸烟与免疫力之间的关系已被阐明^[27]。吸烟可通过灭活巨噬细胞、中性粒细胞 NK 细胞和淋巴细胞而引起免疫抑制^[27]。此外,吸烟导致组织缺氧和降低组织血流速度从而潜在阻止免疫细胞到达特定组织中的感染病菌。戒烟可以恢复免疫功能并潜在降低 SSI/PJI 的风险^[28]。

Greenky 等已证实术前贫血患者(男性血红蛋白水平低于 13 g/dL,女性血红蛋白水平低于 12 g/dL)具有更高的 PJI 风险(贫血患者风险为 4.3%,非贫血患者风险为 2%)^[29]。贫血与高 SSI/PJI 发生率之间的关系可能归因于多个因素。贫血患者更容易出现组织缺氧,这不利于伤口愈合。贫血患者可能患有慢性疾病(如慢性肾脏疾病),这本身就与 SSI/PJI 相关。贫血患者可能具有更高的异体输血率而影响免疫调节功能。

免疫抑制的另一原因是营养不良。Bohl 等据报道低白蛋白血症患者关节置换守护具有更高的 PJI 风险^[30]。营养不良可定义为血清白蛋白水平 < 3.5 g/dL,血清转铁

蛋白水平 $<200\text{ mg/dL}$,血清前白蛋白 $<15\text{ mg/dL}$,总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TLC) $<1500\text{ 个/mm}^3$ [31]。因肾功能不全、慢性肝功能不全、营养不良、抑郁症-精神病而使用透析治疗可能会引起低蛋白血症[32]。应当指出,目前营养不良的定义主要集中在蛋白质缺乏,其他重要的营养物质(如维生素、矿物质等)还没有很好的研究。

本文综述发现了非特异性全身健康管理也可以增强免疫系统功能以减少 SSI/PJI。包括体温控制、高氧合[13]、围术期血糖控制[9]、避免输血等[6]。

基于现有的证据表明停用免疫抑制剂,优化慢性病患者(如贫血、糖尿病)治疗方案,使用免疫营养物质(如氨基酸和维生素)可能会获得更好的手术结果,特别是可以减少 SSI 和 PJI 的发生率。未来的研究将会揭示针对病原微生物(如金黄色葡萄球菌)的疫苗能否有效降低骨科和其他外科手术 SSI 和 PJI 的发生率。

(齐新宇·译 曾意荣·审校)

参考文献:

- [1] Härle P, Straub RH, Fleck M. Elective surgery in rheumatic disease and immunosuppression; to pause or not. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 1799–1800. doi: 10.1093/rheumatology/ckq049.
- [2] Morrison TA, Figgie M, Miller AO, Goodman SM. Periprosthetic joint infection in patients with inflammatory joint disease; a review of risk factors and current approaches to diagnosis and management. *HSS J*. 2013; 9: 183–194. doi: 10.1007/s11420-013-9338-8.
- [3] Rogers SO. Surgical perspective; centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection 2017. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18: 383–384. doi: 10.1089/sur.2017.097.
- [4] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784–791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [5] Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases — what to do? *Rheumatol Int*. 2010; 30: 999–1004. doi: 10.1007/s00296-009-1323-7.
- [6] Fragkou PC, Torrance HD, Pearce RM, Ackland GL, Prowle JR, Owen HC, et al. Perioperative blood transfusion is associated with a gene transcription profile characteristic of immunosuppression; a prospective cohort study. *Crit Care*. 2014; 18: 541. doi: 10.1186/s13054-014-0541-x.
- [7] Ott E, Bange FC, Sohr D, Teebken O, Mattner F. Risk factors associated with surgical site infections following vascular surgery at a German university hospital. *Epidemiol Infect*. 2013; 141: 1207–1213. doi: 10.1017/S095026881200180X.
- [8] Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score; implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 774–781. doi: 10.1086/666641.
- [9] Sehgal R, Berg A, Figueroa R, Poritz LS, McKenna KJ, Stewart DB, et al. Risk factors for surgical site infections after colorectal resection in diabetic patients. *J Am Coll Surg*. 2011; 212: 29–34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.011.
- [10] Falewee MN, Schilf A, Boufflers E, Cartier C, Bachmann P, Pressoir M, et al. Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Nutr*. 2014; 33: 776–784. doi: 10.1016/j.clnu.2013.10.006.
- [11] Everhart JS, Altneu E, Calhoun JH. Medical comorbidities are independent preoperative risk factors for surgical infection after total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3112–3119. doi: 10.1007/s11999-013-2923-9.
- [12] Dahl RM, Wetterslev J, Jørgensen LN, Rasmussen LS, Møller AM, Meyhoff CS, et al. The association of perioperative dexamethasone, smoking and alcohol abuse with wound complications after laparotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58: 352–361. doi: 10.1111/aas.12270.
- [13] Kawasaki T, Sata T. Perioperative innate immunity and its modulation. *J UOEH*. 2011; 33: 123–137.
- [14] Soc NH, Jensen NV, Jensen AL, Koch J, Poulsen SS, Pier GB, et al. Active and passive immunization against staphylococcus aureus periprosthetic osteomyelitis in rats. *In Vivo*. 2017; 31: 45–50. doi: 10.21873/invivo.11023.
- [15] Gustin M-P, Ohannessian R, Giard M, Caillaud-Vallet E, Savy A, Vanhems P, et al. Use of surveillance data to calculate the sample size and the statistical power of randomized clinical trials testing staphylococcus aureus vaccine efficacy in orthopedic surgery. *Vaccine*. 2017; 35: 6934–6937. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.068.
- [16] de Bruyn G, Saleh J, Workman D, Pollak R, Elinoff V, Fraser NJ, et al. Defining the optimal formulation and schedule of a candidate toxoid vaccine against *Clostridium difficile* infection: A randomized Phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2016; 34: 2170–2178. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.028.
- [17] Döring G, Meisner C, Stern M, Flagella Vaccine Trial Study Group. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104: 11020–11025. doi: 10.1073/pnas.0702403104.
- [18] Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, et al. Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2009; 249: 355–363. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a4789.
- [19] Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery; a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007; 16 Suppl 1: 253–257.
- [20] Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today*. 2006; 36: 1063–1068. doi: 10.1007/s00595-006-3320-8.
- [21] Rode AKO, Kongsbak M, Hansen MM, Lopez DV, Levring TB, Woetmann A, et al. Vitamin D counteracts mycobacterium tuberculosis-induced cathelicidin downregulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol*. 2017; 8: 656. doi: 10.3389/fimmu.2017.00656.
- [22] Hewison M. Vitamin D and the immune system; new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39: 365–379, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.010.
- [23] Traven SA, Chiamonti AM, Barfield WR, Kirkland PA, Demos HA, Schutte HD, et al. Fewer complications following revision hip and knee arthroplasty in patients with normal vitamin D levels. *J Arthroplasty*. 2017; 32: S193–S196. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.038.
- [24] Chen W, Bichara DA, Suhardi J, Sheng P, Muratoglu OK. Effects of vitamin E-diffused highly cross-linked UHMWPE particles on inflammation, apoptosis and immune response against *S. aureus*. *Biomaterials*. 2017; 143: 46–56. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.028.
- [25] Banche G, Allizond V, Bracco P, Bistolfi A, Boffano M, Cimino A, et al. Interplay between surface properties of standard, vitamin E blended and oxidized ultra high molecular weight polyethylene used in total joint replacement and adhesion of staphylococcus aureus and escherichia coli. *Bone Joint J*. 2014; 96-B: 497–501. doi: 10.1302/0301-620X.96B4/32895.
- [26] Williams DL, Vinciguerra J, Lerdahl JM, Bloebaum RD. Does vitamin E-blended UHMWPE prevent biofilm formation? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 928–935. doi: 10.1007/s11999-014-3673-z.
- [27] Springer BD. Modifying risk factors for total joint arthroplasty; strategies that work nicotine. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1628–1630. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.071.
- [28] Bedard NA, Dowdle SB, Owens JM, Duchman KR, Gao Y, Callaghan JJ. What is the impact of smoking on revision total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2018; 33: S182–S185. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.041.
- [29] Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty; is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2695–2701. doi: 10.1007/s11999-012-2435-z.
- [30] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Cvetanovich GL, Della Valle CJ. Is hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? A study of 4517 patients from the national surgical quality improvement program. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 963–967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
- [31] Morey VM, Song YD, Whang JS, Kang YG, Kim TK. Can serum albumin level and total lymphocyte count be surrogates for malnutrition to predict wound complications after total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1317–1321. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.004.
- [32] Aldebeyan S, Nooh A, Aoude A, Weber MH, Harvey EJ. Hypoalbuminemia—a marker of malnutrition and predictor of postoperative complications and mortality after hip fractures. *Injury*. 2017; 48: 436–440. doi: 10.1016/j.injury.2016.12.016.

问题 3: 对于等待器官移植并且需择期关节置换的患者,应该先做关节置换还是器官移植?

建议: 先做实体器官移植而后再行关节置换,使用常规抗生素预防感染。近期数项研究通过比较在器官替代治疗期间(例如血液透析)和器官移植后(例如肾移植)接受 TJA 患者的公开数据,一致发现器官移植后行 TJA 具有更低的感染率。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%;反对: 2%;弃权: 6%。一致,强烈共识。

阐释

随着初次 TJA 和翻修手术的急速增加,SSI 和 PJI 也将快速增加^[1,2]。感染是初次 TKA 和 THA 及翻修手术失败的一个主要原因^[3-5],因此做好患者健康管理及预防感染至关重要。

此外,西方国家老龄人口持续增长,平均预期寿命和活动能力持续增加^[3]。这主要归功于医学护理和治疗的进步以及慢性疾病预防。由于慢性病患者会获得更久的寿命,因此终末期器官衰竭对于实体器官移植(solid organ transplantation, SOT)的需求也在增加。随着 SOT 患者生存率改善,该类患者接受 THA 和 TKA 的数量正在增加。2015 年,全球器官移植多达 126 670 例,其中肾脏移植 84 347 例、肝脏移植 27 759 例、心脏移植 7 023 例、肺移植 5 046 个、脾脏移植 2 299 例、小肠移植 196 例^[6]。

与普通人群一样,器官移植者预期寿命也在增加,由于年龄增长和继发于皮质类固醇和抗排斥药物导致骨坏死,这使得他们更容易罹患骨关节炎^[7-9]。既往研究已经表明,终末期器官衰竭患者和 SOT 患者接受髌、膝关节置换术后疼痛缓解,关节功能良好^[10,11]。虽然目前没有 I 级或 II 级的研究,但这类患者接受关节置换时间被纳入回顾性研究和数据库的研究。

总的来讲,共有 5 项研究将器官替代治疗期间和 SOT 之后接受关节置换的患者进行比较^[12-16]。所有研究均为回顾性比较终末期肾病和肾脏移植。Garcia-Ramiro 等发现血液透析(hemodialysis, HD)患者的感染率为 20% (2/10),而肾移植患者的感染率为 50% (4/8)^[13]。Lieberman 等在一项多中心研究中发现,HD 患者的感染率为 18.7% (3/16),肾移植患者的感染率为 3.3% (1/30)^[14]。同样的,Shrader 等发现 HD 患者感染率为 22.2% (2/9),肾移植患者感染率为 10.7% (3/28)^[15]。这些研究将 SSI 和 PJI 一并考虑,对于分层时感染率是否具有统计学差异缺乏说服力。

为了比较器官衰竭患者和 SOT 患者接受关节置换术后对 PJI 的易感性,无功能器官(和继发性疾病)及免疫抑制药物引起的伤口愈合障碍的感染风险也应予以考虑。除了每个器官特异性感染风险,SOT 前后抗生素预防和麻醉方式的差异对感染可能有不同影响,这种影响很难预

测。在没有大量队列和前瞻性数据的情况下,意识到这些感染风险对两组患者均很重要。

为避免小型研究的缺陷,近期研究采用了大样本、公开可取的数据库进行充分队列比较。Cavanaugh 等使用 NIS 数据库比较了 1 747 例 HD 患者和 1 055 例肾移植患者^[12],研究发现 HD 患者接受 TJA 后具有更高的 SSI 发生率(OR 2.92, 95%CI 1.93~4.42, $P < 0.001$)及伤口并发症(OR 2.50, 95%CI 1.41~4.44, $P = 0.002$)^[12]。作者提倡在 TJA 前进行肾脏移植,与血液透析患者相比,该类患者可能与 TJI 术后低并发症及病死率相关^[12]。同样的, Kildow 等使用 100% 的医疗保险数据库比较了类似的接受了 THA 的分组^[16]。研究表明与肾脏移植患者相比,HD 患者在术后 90 天具有更高的 PJI 风险(OR 6.61, 95%CI 4.25~10.27)^[16]。这种风险将持续存在到术后 2 年(OR 4.47, 95%CI 3.66~5.47)。有趣的是,与仅有糖尿病而无器官衰竭的对照组相比,器官移植患者具有相似的术后 2 年 PJI 风险。作者总结指出,糖尿病肾衰竭患者应当在 THA 之前进行肾脏移植来优化手术结果^[16]。类似的结论适用于肝硬化患者以减少术后并发症,术后 90 天对于 PJI 发生至关重要,早期的 PJI 发生率高达 22.2%^[17]。

然而,SOT 后行 TKA 发生 PJI 的风险为 3.2%~17.2%,这比 THA 的感染风险更高^[11,17-20]。SOT 主要原因为 PJI 而进行翻修的比率,THA 和 TKA 分别为 10% 和 22.2%^[21]。致病微生物(葡萄球菌和链球菌)与普通人群发生 PJI 总体上相似,因此常规抗生素预防即可^[20]。因 PJI 假体失败而行 THA 翻修后,5~10 年生存时间可与非移植人群相当(2%~10%)^[21,22]。然而,关节置换术后 10~15 年无菌性松动的风险增加,可能是由于移植物功能下降及器官衰竭,以及此病患者群体中存在更高的医学并存疾病。另外,由于使用免疫抑制剂会引起人工关节感染暴发,需要器官移植的患者接受 TJA 后发生 PJI 可能会失去器官移植的机会。皮肤溃疡的患者不应行关节置换术(活动性溃疡定义为皮肤屏障被破坏,包括浅表的抓痕)。

(齐新宇·译 曾意荣·审校)

参考文献:

- [1] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 780-785. doi:

- 10.2106/JBJS.F.00222.
- [2] Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1746 - 1751. doi: 10.2106/JBJS.D.02937.
- [3] Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SMJ, Sharkey PF, Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2046 - 2051. doi: 10.1007/s11999-010-1251-6.
- [4] Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW. Periprosthetic joint infection is the main cause of failure for modern knee arthroplasty: an analysis of 11,134 knees. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 2194 - 2201. doi: 10.1007/s11999-017-5396-4.
- [5] Liang H, Bae JK, Park CH, Kim KI, Bae DK, Song SJ. Comparison of mode of failure between primary and revision total knee arthroplasties. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018; 104: 171 - 176. doi: 10.1016/j.otsr.2017.10.003.
- [6] Mahillo B, Carmona M, Alvarez M, Noel L, Matesanz R. Global database on donation and transplantation: goals, methods and critical issues (www.transplant-observatory.org). *Transplant Rev (Orlando).* 2013; 27: 57 - 60. doi: 10.1016/j.trre.2013.01.001.
- [7] Annual Data Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Introduction. *Am J Transplant.* 2013; 13 Suppl 1: 8 - 10. doi: 10.1111/ajt.12018.
- [8] Lieberman JR, Roth KM, Elsisy P, Dorey FJ, Kobashigawa JA. Symptomatic osteonecrosis of the hip and knee after cardiac transplantation. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 90 - 96. doi: 10.1016/j.arth.2007.01.006.
- [9] Lieberman JR, Scaduto AA, Wellmeyer E. Symptomatic osteonecrosis of the hip after orthotopic liver transplantation. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 767 - 771. doi: 10.1054/arth.2000.6635.
- [10] Ledford CK, Watters TS, Wellman SS, Attarian DE, Bolognesi MP. Risk versus reward: total joint arthroplasty outcomes after various solid organ transplantations. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1548 - 1552. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.027.
- [11] Lieu D, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Review article: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2014; 22: 393 - 398. doi: 10.1177/230949901402200325.
- [12] Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: a comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 465 - 472. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.003.
- [13] García-Ramiro S, Cofán F, Esteban PL, Riba J, Gallart X, Oppenheimer F, et al. Total hip arthroplasty in hemodialysis and renal transplant patients. *Hip Int.* 2008; 18: 51 - 57.
- [14] Lieberman JR, Fuchs MD, Haas SB, Garvin KL, Goldstock L, Gupta R, et al. Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. *J Arthroplasty.* 1995; 10: 191 - 195.
- [15] Shrader MW, Schall D, Parvizi J, McCarthy JT, Lewallen DG. Total hip arthroplasty in patients with renal failure: a comparison between transplant and dialysis patients. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 324 - 329. doi: 10.1016/j.arth.2005.07.008.
- [16] Kildow BJ, Agaba P, Moore BF, Hallows RK, Bolognesi MP, Seyler TM. Postoperative impact of diabetes, chronic kidney disease, hemodialysis, and renal transplant after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S135 - S140. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.018.
- [17] Chalmers BP, Ledford CK, Stutz JM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, et al. Survivorship after primary total hip arthroplasty in solid-organ transplant patients. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2525 - 2529. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.012.
- [18] Klatt BA, Steele GD, Fedorka CJ, Sánchez AI, Chen AF, Crossett LS. Solid organ transplant patients experience high rates of infection and other complications after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 960 - 963. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.005.
- [19] Ledford CK, Chalmers BP, Stutz JM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, et al. Primary total knee arthroplasty after solid organ transplant: survivorship and complications. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 101 - 105. doi: 10.1016/j.arth.2016.07.018.
- [20] Vergidis P, Lesnick TG, Kremers WK, Razonable RR. Prosthetic joint infection in solid organ transplant recipients: a retrospective case-control study. *Transpl Infect Dis.* 2012; 14: 380 - 386. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00708.x.
- [21] Ledford CK, Chalmers BP, Perry KI, Hanssen AD, Abdel MP. Revision total hip and knee arthroplasties after solid organ transplant. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1560 - 1564. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.047.
- [22] Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Total joint arthroplasty in transplant recipients: in-hospital adverse outcomes. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 840 - 845. doi: 10.1016/j.arth.2014.11.037.



1.7 抗菌药物(全身使用)

Gábor Skaliczki, Michael Kheir, Attila Szatmári

问题 1: 青霉素或头孢菌素过敏患者在更换预防用抗生素之前,是否仍常规头孢菌素皮试、脱敏或使用试验剂量?

建议: 大部分青霉素过敏的患者仍能耐受头孢菌素,不需要常规做头孢菌素皮试。对青霉素或头孢有非过敏性反应的患者可以在手术室内给予头孢菌素的试验剂量。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

笔者使用系统综述的方法检索所有关于青霉素过敏及青霉素过敏患者的抗生素预防的研究。使用 Medline、Embase 及 Cochrane 搜索引擎检索到 2018 年 2 月为止关于关键词“青霉素过敏 (penicillin allergy)”“头孢菌素过敏 (cephalosporin allergy)”“抗生素预防用药 (antibiotic prophylaxis)”以及“骨科 (orthopaedic)”的所有文献。文献纳入标准为英文文献 (证据等级 I ~ IV)。文献排除标准为非英文文献、发表于十年前的文献、个案报道、非人体研究、病例数少于 10 人的临床研究及无随访的临床研究。

最初检索出超过 5 000 篇文献标题,其中筛选出 27 篇需阅读全文判定,最终纳入 16 篇文献。

按照世界过敏组织的推荐,根据症状出现时间将药物超敏反应分为两类:速发型(即于用药后 1 小时内出现症状)或迟发型(即于用药后大于 1 小时出现症状)。速发型药物超敏反应由免疫球蛋白 E(IgE)介导,常表现为荨麻疹、血管性水肿、鼻炎、结膜炎、支气管痉挛或全身性过敏反应和过敏性休克^[1]。迟发型超敏反应常表现为斑丘疹或迟发型的荨麻疹。然而,Stevens - Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症等此类严重甚至危及生命的反应也可能出现^[2]。青霉素过敏是最常见的患者报告药物过敏

之一,此类患者约占总人口的8%~12%^[3-6]。同时青霉素过敏也是最常见的患者报告的抗生素过敏^[7]。但是很多文章通过研究多种患者人群发现,青霉素过敏被显著地过度诊断了^[3,5,8,9]。很多研究显示估计多达90%的报告青霉素过敏的患者实际上能耐受青霉素及其衍生物^[3,10-15]。报告青霉素过敏仅能通过正确的皮试证实。通过过敏症状很难精确区分非IgE介导的反应或真正的IgE介导危及生命的I型超敏反应^[8,16,17]。而且采访患者时患者报告的过敏症状跟其病历中记录的过敏症状描述常有很大出入^[18]。但由于患者病历记录中会一直记录患者曾有未明确的青霉素过敏,这可能使得各种抗生素不敢被充分利用^[9,17,19]。最近文献显示,青霉素及头孢菌素的交叉反应远比所谓的10%低,因为青霉素过敏患者中使用头孢菌素通常只有0.1%患者会有反应^[20,21]。有趣的是,IgE介导的青霉素超敏反应随着时间流逝会逐渐减小,超过一半皮试阳性患者5年后再次皮试为阴性,而到10年后再次皮试,将有80%患者为阴性^[22,23]。为了更好地建立针对报告青霉素过敏患者的抗生素使用模式,精确清晰地描述患者青霉素过敏现象十分必要。最重要的是获取确切的关于患者前次青霉素过敏及过敏反应表现的病历资料^[24,25]。

由于既往青霉素迟发型超敏反应史是青霉素皮试、剂量负荷实验以及脱敏疗法的禁忌证,对于自述青霉素过敏的患者,应当充分了解其之前以及目前对于青霉素的反应的相关信息,包括给药途径、合并用药、给药后到出现过敏症状的时间以及过敏治疗方式^[26]。

速发型超敏反应只有通过皮试才能确诊。此皮试包括使用主要决定物(青霉噻唑酰多聚赖氨酸)、次要决定物(青霉素G)、阴性对照(生理盐水)及阳性对照(组胺)进行皮肤点刺和皮内实验。此皮试实验的阴性预测值是97%~99%。此皮试应当由拥有过敏专业领域证书的专家完成^[27-30]。若皮试结果为阴性,则需予患者进一步行定量口服负荷实验,通常采用阿莫西林作为口服负荷抗生素。Macy和Solensky的研究指出青霉素皮试阴性患者能耐受口服青霉素,即使重复使用也只有很小概率复敏^[31,32]。而且文献指出,绝大多数(99%)青霉素皮试阳性患者能耐受头孢霉素^[33,34]。也有文章甚至报道过只有1/3~1/2青霉素皮试阳性患者在意外接受青霉素治疗后出现相关临床症状。这可能提示皮试假阳性率高^[14,35]。

既然最近文献报道青霉素与头孢菌素之间的交叉反应远低于谣传的10%,那么青霉素过敏的患者最好是能先行头孢过敏实验,若阴性则予头孢菌素作为预防用抗生素。而患者使用抗生素的最佳时机可能就是术间麻醉医师的监护下,因为此时能快速根据其症状给予抗过敏药物。

(周一新·译 翁习生·审核)

参考文献:

[1] Johansson SG, et al. Revised nomenclature for allergy for global use;

- Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
- [2] Demoly P, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69: 420-437.
- [3] Solenski R, et al. Drug allergy: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 259-273. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.002.
- [4] Kerr JR. Penicillin allergy: A study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract.* 1994; 48: 5-7.
- [5] Macy E, Poon KY. Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: Age and sex effects. *Am J Med.* 2009; 122: 778.e1-7.
- [6] Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: Prevalence, clinical characteristics, and management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 88-93.
- [7] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med.* 2006; 354: 601-609. doi: 10.1056/NEJMcp043986.
- [8] Albin S, Agarwal S. Prevalence and characteristics of reported penicillin allergy in an urban outpatient adult population. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35: 489-494.
- [9] Stevenson DD, Kowalski ML. An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35: 92-94.
- [10] Holm A, Mosbech H. Challenge test results in patients with suspected penicillin allergy, but no specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3: 118-122.
- [11] Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 300-327.
- [12] Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98: 357-362.
- [13] Bhattacharya S. The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1: 11-17.
- [14] Sogn DD, Evans R 3rd, Shepherd GM, Casale TB, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 1025-1032.
- [15] Park M, Markus P, Matesic D, Li JT. Safety and effectiveness of a preoperative allergy clinic in decreasing vancomycin use in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97(5): 681-687.
- [16] Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1140-1148. n.d.
- [17] Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24(3): 345-356.
- [18] Lyons N, Rankin S, Sarangam P, Washington C, 3rd, Weiss SJ, Ernst AA. Disparity in patients' self-reported and charted medication allergy information. *South Med J.* 2015; 108: 332-336.
- [19] National Clinical Guideline Centre (UK). Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. 2014; 183.
- [20] Solenski R, Khan DA, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 259-273. 10.1016/j.anai.2010.08.002
- [21] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012; 42: 612-620. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467911005452>.
- [22] Blanca M, Torres M, Garcia J. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 918-924.
- [23] Sullivan TJ, et al. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 171-180.
- [24] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA.* 2001; 285: 2498-2505. doi: 10.1001/jama.285.19.2498.
- [25] Jain R, Holmes M, Ayars D, Nair B, Peterson G, Dellinger P, Pottinger P. Safety of cefazolin for pre-operative prophylaxis in patients with reported beta-lactam allergies. Poster presented at annual IDWeek meeting (San Francisco, CA). 2013.
- [26] Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med.* 2015; 82: 295-300.
- [27] Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1: 258-263.
- [28] Chen JR, Khan DA. Evaluation of penicillin allergy in the hospitalized patient: opportunities for antimicrobial stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 40.
- [29] Solenski R, Macy E. Minor determinants are essential for optimal penicillin allergy testing: a pro/con debate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 883-887.
- [30] Chen JR, et al. A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 686-693.
- [31] Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed

- to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 1111 - 1115.
- [32] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 822 - 826.
- [33] Goodman EJ, Morgan MJ, Johnson PA, Nichols BA, Denk N, Gold BB. Cephalosporins can be given to penicillin-allergic patients who do not exhibit an anaphylactic response. *J Clin Anesth.* 2001; 13: 561 - 564.
- [34] Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(6): 1220 - 1222.
- [35] Macy E, Burchette RJ. Oral antibiotic adverse reactions after penicillin testing: multiyear follow-up. *Allergy.* 2002; 57: 1151 - 1158.
- [36] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, et al. Perioperative antibiotics. *J Orthop Res.* 2014; 32 Suppl 1: S31 - S59.
- [37] Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1975; 1(3 Suppl): 107 - 118.
- [38] Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis.* 1978; 137 Suppl: S74 - S79.
- [39] Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West J Med.* 2000; 172: 341.
- [40] Beltran RJ, Kako H, Chovanec T, Ramesh A, Bissonnette B, Tobias JD. Penicillin allergy and surgical prophylaxis: Cephalosporin cross-reactivity risk in a pediatric tertiary care center. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 856 - 859.
- [41] Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: Comparative effectiveness of prophylactic antibiotics: Do surgical care improvement project guidelines need to be updated? *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 970 - 977.
- [42] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 902 - 907.
- [43] Bosco JA, Bookman J, Slover J, Edusei E, Levine B. Principles of antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty: Current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23: e27 - e35.
- [44] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3043 - 3048.
- [45] Lentino JR. Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 1157 - 1161.
- [46] Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 790 - 796.
- [47] Reddy V, Baman NS, Whitener C, Ishmael FT. Drug resistant infections with methicillin-resistant staphylococcus aureus, clostridium difficile, and vancomycin resistant enterococcus are associated with a higher prevalence of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: AB170.
- [48] Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: Implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med.* 2000; 160(18): 2819 - 2822.
- [49] Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 928 - 935.
- [50] Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006; 42 Suppl 1: S51 - S57.
- [51] Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is vancomycin-only prophylaxis for patients with penicillin allergy associated with increased risk of infection after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 1 - 6. Doi: 10.1007/s11999-015-4672-4.
- [52] Smith EB, Wynne R, Joshi A, Liu H, Good RP. Is it time to include vancomycin for routine perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty patients? *J Arthroplasty.* 2012; 27 (8 Suppl): 55 - 60.
- [53] Tyllianakis ME, Karageorgos AC, Marangos MN, Saridis AG, Lambiris EE. Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 1078 - 1082. Doi: 10.1016/j.arth.2010.01.105.
- [54] Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2702 - 2707. Doi: 10.1007/s11999-012-2255-1.
- [55] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1767 - 1774. Doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [56] Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J. The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. *Iowa Orthop J.* 2014; 34: 111 - 117.

Gábor Skaliczki, Michael Kheir, Attila Szatmári

问题 2: 何种抗生素能作为患者对青霉素/头孢菌素过敏时的备选预防用抗生素?

建议: 已知青霉素或头孢过敏的患者备选预防用抗生素包括万古霉素、替考拉宁或克林霉素。青霉素过敏患者可在头孢菌素皮试后使用头孢菌素。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 5%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

因为 TJA 后最常见的感染病原菌是革兰阳性球菌, 所以指南常推荐第一、二代头孢菌素作为预防性抗生素^[1]。由于头孢菌素有与青霉素相似的 R 侧链, 对青霉素过敏的患者可能对头孢菌素存在交叉反应, 所以对青霉素过敏的患者常避免使用头孢菌素。早年交叉反应发生率报道称达 10%, 不过这些研究中只使用一代头孢, 由于生产工艺原因可能存在被青霉素污染可能^[2,3]。之后的研究显示头孢过敏更不常见, 大约总人口发生率为 2%^[4]。而且第三、四代头孢菌素与青霉素的交叉反应几乎没有^[5]。因此, 若患者自述有青霉素过敏, 其应接受皮试, 若皮试为阳性, 推荐应进一步接受口服负荷试验^[6]。

患者汇报过敏对于抗生素的选择有重要影响。因为

担心潜在交叉反应发生, 尽管交叉反应风险尚不明确, 作为围术期预防用药的头孢菌素类药物通常在患者汇报过敏时避免使用^[5,7,8]。更重要的是, 使用非最优抗生素可能会增加这些患者的感染风险。最近的研究指出, 单一万古霉素预防与使用青霉素和头孢菌素预防方案相比有更高的 PJI 发生率, 可能原因是单用万古霉素会较少覆盖革兰阴性菌^[1,9,10]。目前由前 PJI 国际会议共识提出的指南推荐只有在严重青霉素过敏情况下才将预防抗生素替换选用为万古霉素^[11,12]。然而, 由于缺少对过敏正确的划分, 此推荐很难实施^[13,14]。

对青霉素过敏患者频繁预防性使用万古霉素和其他替选抗生素同时会导致耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE) 感染率升高, 也会导致 MRSA 与艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 对万古霉素敏

感性降低^[15-18]。Lee 等在一项单中心的研究中报道汇报青霉素过敏的患者常接受超过一种的替代抗生素治疗方案,包括头孢菌素、氟喹诺酮、克林霉素及万古霉素^[19]。而证据显示广谱抗生素的过度使用将导致细菌耐药性升高,临床并发症增多和显著住院日延长及住院费用增多^[17,19]。而在公共卫生方面,社区耐药菌的出现将增大感染的负担。因此万古霉素只能作为替代方案用于那些由 IgE 介导真性 I 型青霉素过敏的患者。

若患者为真性青霉素过敏,则需选择其他抗生素(通常推荐这些患者使用万古霉素及克林霉素)^[10]。克林霉素有着高达 90% 的口服生物利用度,不过其骨渗透能力不理想,只能达到 45%^[20]。而且克林霉素是抑菌类抗生素,这种特点使其在全关节置换作为预防效果不及头孢唑林。关于此问题仍需进一步研究。万古霉素是杀菌类抗生素,能很好渗透到骨头、肌肉及血肿^[21]。万古霉素若作为预防用抗生素,仍存在顾虑。因为其抗菌谱较头孢唑林窄,且可能带来耐万古霉素菌株的出现(如 VRE 或耐万古霉素金黄色葡萄球菌)这样不必要的风险。

关于万古霉素能否作为单用抗生素预防用药的研究数据有些争议。Tan 等回顾性分析了 10 391 名 TJA 的患者资料后发现,相较于头孢唑林,预防用万古霉素能降低革兰阳性菌感染风险($OR\ 0.25, CI\ 0.10\sim 0.62, P=0.003$)和耐药菌感染风险($OR\ 0.10, CI\ 0.01\sim 0.88$)。然而万古霉素也与较高的革兰阴性菌感染风险相关($OR\ 2.42, CI\ 1.01\sim 5.82, P=0.049$)^[22]。

在另一项回顾性研究中,Smith 等分析了在预防用抗生素由头孢唑林更换为万古霉素后的 TKA 及 THA 术后假体周围感染发生的情况。5 036 名患者的数据显示,更换抗生素使用万古霉素预防后 PJI 的发生率显著下降,由 1% 降至 0.5%,同时 MRSA 感染率也有下降的趋势,但后续变化则无显著差异^[23]。

Ponce 等报道了关于 18 830 例行择期关节置换(TKA 12 823 与 THA 6 007)患者的情况的回顾性研究。单用万古霉素预防的总体 SSI 发生率为 2.3%,联合使用万古霉素加头孢唑林预防的总体 SSI 发生率为 1.5%,单用头孢唑林组 SSI 发生率则为 1.3%。在青霉素过敏患者中,使用万古霉素组患者 SSI 发生率为 2%,相较于使用克林霉素组患者 SSI 发生率 1% 无显著性差异($P=0.18$)。青霉素不过敏患者中,单用万古霉素预防组患者的 SSI 发生率为 2.6%,与联合使用万古霉素及头孢唑林组患者 SSI 发生率 1.6% 无显著性差异($P=0.17$),不过显著高于单用头孢唑林组患者的 SSI 发生率 1.3% ($P<0.01$)^[10]。

Tyllianakis 等回顾性研究比较了 TJA 使用万古霉素、头孢唑林及夫西地酸作为预防用抗生素的效果,发现各组之间 SSI 或 PJI 无发生率显著差异^[24]。

Sewick 等回顾性研究分析了联合万古霉素加头孢唑林与单用头孢唑林作为预防用抗生素的差别,也未发现组间 SSI 发生率存在差异^[25]。

关于 TJA 使用万古霉素作为预防用药的研究数据存在的与不一致与争议,这可能归因于万古霉素使用剂量规范。Kheir 等回顾性研究了 1 828 例患者发现,只有 28% 患者接受了规范的根据体重校正的万古霉素推荐剂量^[26]。Catanzano 等报道 216 例行关节置换患者中 69% 的患者接受的万古霉素剂量不足,10% 患者接受了过量万古霉素^[27]。

目前仍需更进一步地研究万古霉素联合用药搭档,同时使用万古霉素时剂量要正确。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, et al. Perioperative antibiotics. J Orthop Res. 2014; 32 Suppl 1: S31-S59.
- [2] Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. J Antimicrob Chemother. 1975; 1(3 Suppl): 107-118.
- [3] Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins; a review. J Infect Dis. 1978; 137 Suppl: S74-S79.
- [4] Solensky R, Khan DA, et al. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105: 259-273. 10.1016/j.ana.2010.08.002.
- [5] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: A literature review. J Emerg Med. 2012; 42: 612-620.
- [6] Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy. 2015; 45: 300-327.
- [7] Herbert ME, Brewster GS, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. West J Med. 2000; 172: 341.
- [8] Beltran RJ, Kako H, Chovanec T, Ramesh A, Bissonnette B, Tobias JD. Penicillin allergy and surgical prophylaxis: Cephalosporin cross-reactivity risk in a pediatric tertiary care center. J Pediatr Surg. 2015; 50: 856-859.
- [9] Borch JE, Andersen KE, Bindsvlev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006; 98: 357-362.
- [10] Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty; comparative effectiveness of prophylactic antibiotics; do surgical care improvement project guidelines need to be updated? J Bone Joint Surg Am. 2014; 96: 970-977.
- [11] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty. 2015; 30: 902-907.
- [12] Bosco JA, Bookman J, Slover J, Edusei E, Levine B. Principles of antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty: Current concepts. J Am Acad Orthop Surg. 2015; 23: e27-e35.
- [13] Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. Clin Infect Dis. 2014; 58: 1140-1148.
- [14] Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am. 2004; 24: 345-356.
- [15] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 3043-3048.
- [16] Lentino JR. Prosthetic joint infections; bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. Clin Infect Dis. 2003; 36: 1157-1161.
- [17] Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: A cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133: 790-796.
- [18] Reddy V, Baman NS, Whitener C, Ishmael FT. Drug resistant infections with methicillin-resistant staphylococcus aureus, clostridium difficile, and vancomycin resistant enterococcus are associated with a higher prevalence of penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131: AB170.
- [19] Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. Arch Intern Med. 2000; 160: 2819-2822.
- [20] Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. J Antimicrob Chemother. 2004; 53: 928-935.
- [21] Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. Clin Infect Dis. 2006; 42 Suppl 1: S51-S57.
- [22] Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is vancomycin-only prophylaxis for patients with penicillin allergy associated with increased risk of infection after arthroplasty? Clin

- Orthop Relat Res. 2015; 474: 1601 - 1606. doi: 10.1007/s11999-015-4672-4.
- [23] Smith EB, Wynne R, Joshi A, Liu H, Good RP. Is it time to include vancomycin for routine perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty patients? J Arthroplasty. 2012; 27(8 Suppl): 55 - 60.
- [24] Tyllianakis ME, Karagorgos AC, Marangos MN, Saridis AG, Lambiris EE. Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents. J Arthroplasty. 2010; 25: 1078 - 1082. doi: 10.1016/j.arth.2010.01.105.
- [25] Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? Clin Orthop Relat Res. 2012; 470: 2702 - 2707. doi: 10.1007/s11999-012-2255-1.
- [26] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. Clin Orthop Relat Res. 2017; 475: 1767 - 1774. doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [27] Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J. The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. Iowa Orthop J. 2014; 34: 111 - 117.

Chong Bum Chang

问题 3: 何种抗生素是 MRSA 携带者拟行骨科手术时的围术期预防用的最优抗生素?

建议: 推荐万古霉素或替考拉宁作为 MRSA 定植者拟行 TJA 时的围术期预防用抗生素。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

骨科术后 MRSA SSI 问题越来越受到关注^[1]。众所周知 MRSA 定植是 MRSA SSI 的主要独立危险因素^[2-4]。目前人们致力于筛查 MRSA 携带者, 以及术前在鼻腔使用莫匹罗星软膏或碘伏来除去 MRSA 的定植^[5-7]。但是在去定植之后^[8,9], 关于使用何种糖肽类抗生素(如万古霉素或替考拉宁)作为 MRSA 携带者围术期首选预防用抗生素仍存在争议^[10]。

尽管浩如烟海的文献研究了各种的抗生素疗法在不同手术的效果, 但就我们所知, 目前只有少部分文献比较了在不同抗生素预防模式下 MRSA 携带者行骨科手术后 SSI 的发生率^[11,12]。Iqbal 等报道了一项创伤骨科患者的回顾性研究^[11], 27 名 MRSA 携带者中, 5 名使用替考拉宁作为围术期预防用抗生素的患者都没有出现 MRSA 感染的 SSI, 而剩余 22 名使用头孢呋辛的患者中有 5 名出现了 MRSA 感染的 SSI^[11]。Gupta 等回顾性地研究了行外科手术(包括骨科手术)的退伍军人的队列, 但此回顾性队列研究展示了不一样的结果。他们发现在 MRSA 携带患者中, 相较于其他抗生素, 预防性使用万古霉素并不能显著减少 SSI 的风险($RR\ 0.61, 95\%CI\ 0.06\sim 5.75$)^[12]。不过这两个研究都是有缺陷回顾性观察性研究, 这使其研究可信度极低。

尽管关于 MRSA 携带者行骨科手术的研究极少, 但也有部分文章比较分析了行骨科手术患者采用不同预防抗生素后 MRSA SSI 的发生率, 尽管这些研究中的患者为 MRSA 携带者^[13-22]。2 个中等质量的随机对照试验研究^[16,17]和 6 个低、极低质量观察性研究^[14,15,18-21]比较了预防性使用糖肽类抗生素与第一或二代头孢菌素之间 MRSA SSI 的发生率。虽然两个随机对照试验^[16,17]都没有显示出不同组间 MRSA SSI 的发生率存在显著性差异,

但是采用随机效应模型对这 8 篇文献进行荟萃分析后发现^[14-21], 糖肽类抗生素组 MRSA SSI 发生风险显著性更低(合并 $RR\ 0.29, 95\%CI\ 0.14\sim 0.62, P=0.001, I^2=10\%$)。分组分析也提示, 相比于预防性使用头孢菌素, 万古霉素($RR\ 0.36, 95\%CI\ 0.15\sim 0.90$)或替考拉宁($RR\ 0.16, 95\%CI\ 0.04\sim 0.65$)都能显著性降低骨科术后 MRSA SSI 发生风险。这 8 项研究中的 3 项研究^[15,18,20]对比了双重抗生素模式(糖肽类抗生素+头孢菌素)与单抗生素模式(头孢菌素)的差别。除去这 3 个研究后, 剩余 5 个研究的合并 RR 为 $0.47(95\%CI\ 0.21\sim 1.05, I^2=0)$ 。

因此, 我们推荐万古霉素或替考拉宁作为 MRSA 携带者术前使用的抗生素, 因为缺乏高质量研究, 推荐证据等级为中等。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 2386 - 2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [2] Kalra L, Camacho F, Whitener CJ, Du P, Miller M, Zalonis C, et al. Risk of methicillin-resistant staphylococcus aureus surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. Am J Infect Control. 2013; 41: 1253 - 1257. doi: 10.1016/j.ajic.2013.05.021.
- [3] Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000; 21: 319 - 323. doi: 10.1086/501763.
- [4] Mao G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, et al. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2015; 473: 453 - 459. doi: 10.1007/s11999-014-3780-x.
- [5] Chen AF, Wessel CB, Rao N. Staphylococcus aureus screening and decolonization in orthopaedic surgery and reduction of surgical site infections. Clin Orthop Relat Res. 2013; 471: 2383 - 2399. doi: 10.1007/s11999-013-2875-0.
- [6] Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of staphylococcus aureus. N Engl J Med. 2010; 362: 9 - 17. doi: 10.1056/NEJMoa0808939.
- [7] Torres EG, Lindmair-Snell JM, Langan JW, Burnikel BG. Is preoperative nasal povidone-iodine as efficient and cost-effective as standard methicillin-resistant staphylococcus aureus screening protocol in total joint arthroplasty? J Arthroplasty. 2016; 31: 215 - 218. doi:

- 10.1016/j.arth.2015.09.030.
- [8] Tandon T, Tadros BJ, Akehurst H, Avasthi A, Hill R, Rao M. Risk of surgical site infection in elective hip and knee replacements after confirmed eradication of MRSA in chronic carriers. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3711 - 3717. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.036.
- [9] Immerman I, Ramos NL, Katz GM, Hutzler LH, Phillips MS, Bosco JA. The persistence of staphylococcus aureus decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine; implications for patients requiring multiple or delayed procedures. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 870 - 876. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.010.
- [10] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold W, Bicanic G, et al. Perioperative antibiotics. *J Orthop Res*. 2014; 32 Suppl 1: S31 - S59. doi: 10.1002/jor.22549.
- [11] Iqbal HJ, Ponniah N, Long S, Rath N, Kent M. Review of MRSA screening and antibiotics prophylaxis in orthopaedic trauma patients; the risk of surgical site infection with inadequate antibiotic prophylaxis in patients colonized with MRSA. *Injury*. 2017; 48: 1382 - 1387. doi: 10.1016/j.injury.2017.04.012.
- [12] Gupta K, Strymish J, Abi-Haidar Y, Williams SA, Itani KM. Preoperative nasal methicillin-resistant Staphylococcus aureus status, surgical prophylaxis, and risk-adjusted postoperative outcomes in veterans. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 791 - 796. doi: 10.1086/660362.
- [13] Kato D, Maezawa K, Yonezawa I, Iwase Y, Ikeda H, Nozawa M, et al. Randomized prospective study on prophylactic antibiotics in clean orthopedic surgery in one ward for 1 year. *J Orthop Sci*. 2006; 11: 20 - 27. doi: 10.1007/s00776 - 005 - 0970 - 0.
- [14] Merrer J, Desbouchages L, Serazin V, Razafimamonjy J, Pauthier F, Leneveu M. Comparison of routine prophylaxis with vancomycin or cefazolin for femoral neck fracture surgery; microbiological and clinical outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 1366 - 1371. doi: 10.1086/509846.
- [15] Soriano A, Popescu D, García S, Bori G, Martínez JA, Balasso V, et al. Usefulness of teicoplanin for preventing methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in orthopedic surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 35 - 38. doi: 10.1007/s10096 - 005 - 0073 - z.
- [16] Kanelakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, Varvaroussis A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pagonas A, et al. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33: 437 - 440. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.019.
- [17] Tyllianakis ME, Karageorgos AC, Marangos MN, Saridis AG, Lambiris EE. Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between Cefuroxime and two specific Antistaphylococcal agents. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1078 - 1082. doi: 10.1016/j.arth.2010.01.105.
- [18] Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2702 - 2707. doi: 10.1007/s11999 - 012 - 2255 - 1.
- [19] Smith EB, Wynne R, Joshi A, Liu H, Good RP. Is it time to include vancomycin for routine perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty patients? *J Arthroplasty*. 2012; 27: 55 - 60. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.040.
- [20] Tornero E, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bori G, Bosch J, Morata L, et al. Prophylaxis with teicoplanin and cefuroxime reduces the rate of prosthetic joint infection after primary arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 831 - 837. doi: 10.1128/AAC.03949 - 14.
- [21] Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is vancomycin-only prophylaxis for patients with penicillin allergy associated with increased risk of infection after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 1601 - 1606. doi: 10.1007/s11999 - 015 - 4672 - 4.
- [22] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty; incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1767 - 1774. doi: 10.1007/s11999 - 017 - 5302 - 0.

Stanislav Bondarenko, Simon W. Young

问题 4: 在更换围术期抗生素预防方案时需考虑到患者哪些因素如药物过敏、体重等?

建议: 应当根据患者体重调整抗生素剂量。为了获得有效最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC), 体重大于 70 kg 患者推荐头孢唑林剂量最少为 2 g。耐药菌株携带者和头孢菌素过敏患者应使用万古霉素或替考拉宁。青霉素过敏患者, 不管是否为免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE) 介导, 应使用第二或三代头孢菌素以减少交叉反应。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 3%; 弃权: 2%。全体一致, 一致共识。

阐释

围术期抗生素预防是防止 TJA 后发生 PJI 的最有效手段之一^[1]。基于致早期 PJI 的病原菌机制特性, 目前大部分指南推荐不论初次还是翻修 TJA, 围术期抗生素预防方案为手术切皮前一小时内 IV 第一或二代头孢菌素^[2]。头孢唑林推荐剂量为 15 mg/kg, 体重低于 80 kg 患者相当于使用 1 g。而头孢呋辛的标准剂量则无关患者体重, 为 1.5 g。对于体重超过 80 kg 及 120 kg 患者头孢唑林的推荐剂量分别为 2 g 与 3 g^[2]。然而这些指南只提供了抗生素预防的常规方案^[2]。对于患者的一些固有因素, 应当考虑可替选的个体化抗生素预防方案。大量文献证据支持应当根据患者带菌状态、体重及过敏状态调整抗生素预防方案的做法。

耐药菌携带者

SSI 及 PJI 最常培养出的菌种为革兰阳性菌, 其中排第一的为金黄色葡萄球菌^[1], 接着是凝固酶阴性表皮葡萄

球菌^[1]。由于耐药菌株出现比例增高, 目前推荐鼻腔携带耐药菌株患者使用万古霉素或替考拉宁^[2]。尽管克林霉素对于一些 MRSA 仍有效, 但由于万古霉素的杀菌特性使其更受欢迎^[1]。不过关于万古霉素在 MRSA 携带患者中预防 SSI/PJI 的一些研究报道了相互矛盾的结果^[3-9]。

在两个研究中^[3,4], MRSA 携带者由头孢唑林改用万古霉素后并未获得 SSI/PJI 发生率的显著降低。在一项随机试验中, 1 028 名行 TJA 患者中共有 228 名金黄色葡萄球菌携带者, 其中 89 名围术期接受了万古霉素干预, 另 139 名则进入标准治疗流程组。其中共 8 名 MRSA 携带患者, 不过其在两个组别的分配方式未被报道^[3]。干预与未干预组之间总 PJI 发生率都很低(3.4% vs. 4.3%, 表 1-1-6)^[3]。

五项研究筛选了行骨科手术患者的带菌状态, 并对 MRSA 携带者使用了万古霉素或替考拉宁^[5-9], 他们将行筛选组的感染率与未行筛选带菌状态从而未使用万古霉素或替考拉宁的患者组感染率进行比较, 5 项研究中 4 项使用万古霉素作为头孢唑林的替代^[5-7,9]。而另一篇, De

Lucas-Villarrubia 等使用替考拉宁作为替代^[8]。与之前的研究结果相反,这 5 项研究都指出在筛选后使用替换抗生素组的感染率相较于标准治疗流程组有显著性下降(表 1-1-6)^[5-9]。

体重/BMI

患者 BMI 也会影响预防用抗生素的使用剂量,因为在肥胖患者中更难达到治疗血药浓度。一项研究中,Sharareh 等在体重低于 70 kg 患者中使用 1 g 头孢唑林,在体重超过 70 kg 患者中使用 2 g 头孢唑林^[10]。常规予所

有患者 15 mg/kg 剂量的万古霉素。在此不同预防用药的模式下,不同 BMI 组的患者中达到高于 MIC 的患者数并无显著性差异。而且不同组间在每千克骨中万古霉素平均浓度上也无明显差别(表 1-1-7)^[10]。

两项关于依体重调节头孢唑林用量与 SSI/PJI 风险的观察性研究进一步证实了上述结论^[11,12]。在 Cies 等的关于拟行小儿骨科手术患者的研究中,研究者予体重超过 70 kg 的患儿 1 g 头孢唑林,低于 70 kg 患儿的头孢唑林剂量则依患儿体重。最后统一标准用量组的 SSI 发生率显著高于依体重调节用量组(35.9% vs. 20.5%, $P=0.045$,

表 1-1-6 标准抗生素使用组与抗 MRSA 为目的的围术期抗生素模式组之间的感染率

研究	研究设计	病例数	感染率	P
De Lucas-Villarrubia ^[8] (2004)	队列研究	599 例筛选+替考拉宁 (13 例 MRSA 携带者) 1 228 例未筛选	筛选+替考拉宁: 0.03% 未筛选+未使用替考拉宁: 0.2%	<0.05 *
Rao ^[7] (2011)	队列研究	164 例筛选+万古霉素 345 例未筛选	筛选+万古霉素: 0 未筛选+未使用万古霉素: 3.5%	0.016 *
Hadley ^[4] (2010)	队列研究	1 644 例筛选+万古霉素 (58 例 MRSA 携带者) 414 例未筛选	筛选+万古霉素: 1.28% 未筛选+未使用万古霉素: 1.45%	0.809
Kim ^[9] (2010)	前瞻性临床研究	7 019 例筛选+万古霉素 (309 例 MRSA 携带者) 5 293 例未筛选	筛选+万古霉素: 0.19% 未筛选+未使用万古霉素: 0.45%	0.009 3 *
Schweizer ^[6] (2015)	实用研究	1 122 例 MRSA 携带者	万古霉素干预: 15/10 000 万古霉素干预前: 32/10 000	0.005 *
Malcolm ^[5] (2016)	队列研究	2 291 例(177 例 MRSA 携带者)筛选+ 万古霉素 1 751 例未筛选	筛选+万古霉素: 0.4% 未筛选+未使用万古霉素: 0.9%	0.04% *
Sousa ^[3] (2016)	RCT	228 例金黄色葡萄球菌携带者	万古霉素: 3.4% 标准治疗组: 4.3%	0.219

注: * 代表在 $P<0.05$ 水平统计学上显著。

表 1-1-7 行骨科手术的肥胖患者接受根据体重调节抗生素使用剂量模式的效果

研究	研究设计	病例数	一代头孢使用浓度	结果	P
Cies ^[11] (2012)	回顾性病例对照研究	200 例小儿骨科患者	<70 kg: 依体重给头孢唑林(最多 1 mg) >70 kg: 1 mg	MSSA SSI 发生率 >70 kg: 35.9% <70 kg: 20.5%	0.045 *
Lübbecke ^[12] (2016)	前瞻性队列研究	9 061 例	1.5 mg 头孢呋辛	PJI 发生率, BMI 35~39.9: HR 2.1, 95%CI 1.1~4.3 体重≥100 kg: HR 2.1, 95%CI 1.3~3.6	0.001 * 0.003 *
Sharareh ^[10] (2016)	队列研究	34 例	<70 kg: 1 mg >70 kg: 2 mg	血药浓度高于治疗 MSSA 的头孢唑林 MIC 患者数 BMI<24.9: 100% BMI>30~34.9: 86.7% 血药浓度高于治疗 MRSA 的万古霉素 MIC 患者数 <1 mg: 86% 1.5 mg: 100%	0.19 0.80

注: * 代表在 $P<0.05$ 水平统计学上显著。

表 1-1-7)^[11]。Lübbecke 等的研究显示在都给予 1.5 g 头孢呋辛情况下, BMI>35 的患者组 PJI 发生率显著升高。更具体地说, 在 BMI 为 35~39.9 及 BMI>40 情况下, 与正常 BMI 患者相比, PJI 发生率会分别显著增高 2 倍及 4 倍。而且体重≥100 kg 患者感染发生率是体重<100 kg 患者的 2 倍(表 1-1-7)^[12]。携带耐药菌株患者或青霉素过敏患者万古霉素的推荐剂量为 15 mg/kg^[13,14]。然而, 肥胖患者中达到治疗血药浓度很困难。Catanzano 等测量了万古霉素血清谷浓度以代替万古霉素血药浓度曲线下面积(area under the curve, AUC)/MIC, 他们发现 216 名患者中 60% 的患者给药剂量都不够^[15]。并且 Kheir 等的研究也指出在关节置换术患者中只有 28% 的患者接受了足剂量的万古霉素, 剂量不足这种现象更常见于肥胖患者^[16]。

过敏状态

大量文献建议在青霉素过敏患者中使用二代头孢。这种推荐基于一代头孢与青霉素间的高交叉反应发生率^[2]。研究报道青霉素过敏与头孢菌素的交叉反应发生率为 7.7%~8.1%^[17,18]。Saxon 等与 Kelkar 等将高交叉反应发生率归因于头孢菌素制造过程中青霉素对药物的污染^[19,20]。然而, 其他一些文献则报道交叉反应发生率为 0.6%~1%^[21,22]。还需注意的是很多青霉素过敏多源自患者自述, 可能不是真正的过敏。因此为了对患者正确使用抗生素, 预先进行青霉素过敏皮试实验来判断患者是否为真性青霉素过敏状态是有帮助的。

两项非骨科的荟萃分析显示予青霉素过敏患者一代头孢而非二代头孢后, 不良反应发生率将升高 4 倍^[22,23]。然而一代头孢相关的不良反应发生率的绝对值很低。近期一项回顾性队列研究也证实了这样的结论。青霉素过敏患者中使用头孢唑林后不良反应发生率微乎其微^[24]。Haslam 等回顾性研究了 1 962 名患者, 其中有 196 名患者自述有青霉素过敏史(表 1-1-8)。这 196 名患者中又有 54 名患者接受了头孢唑林的使用而且并无患者报告任何不良反应^[24]。而且尽管有研究推荐克林霉素或万古霉素作为一代头孢的替选药物, 但在头孢菌素过敏情况下克林霉素是否仍有优势尚不清楚^[21,25]。

表 1-1-8 骨科手术中自述青霉素过敏患者与头孢唑林的交叉反应

研究	研究设计	病例数	报告过敏率	接受头孢唑林注射的患者数	注射头孢唑林时的不良反应
Haslam ^[24] (2012)	队列研究	1 962 例	196(9.9%) IgE 介导: 49 (25%) 非 IgE 介导: 147(75%)	0 例 54 例	两组皆为 0

高风险患者的预防用抗生素替选形式

PJI 高危患者中的预防用抗生素“替选”形式包括髓腔内局部给药(intraosseous regional administration, IORA) 抗生素^[26,27]、联合使用头孢菌素与万古霉素两种抗生素^[28]和延长使用口服抗生素^[29-31]。这些模式可能能够更有效预防 PJI, 但存在如高花费、副反应风险、增加抗生素管理成本及出现耐药等缺点。目前已经建议在存有已知 PJI 危险因素, 如高 BMI^[32]、男性^[33]、糖尿病^[34]、吸烟^[35]、曾行前次手术^[36]及免疫抑制状态^[37]的情况下, 应当限制抗生素使用。目前常规骨科手术患者是否需使用两种抗生素或延长抗生素使用都无充分证据。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Bosco JA, Bookman J, Slover J, Edusei E, Levine B. Principles of antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23: e27 - e35. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00017.
- [2] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold WV, Bicanic G, et al. Perioperative antibiotics. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 29 - 48. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.030.
- [3] Sousa RJ, Barreira PM, Leite PT, Santos AC, Ramos MH, Oliveira AF. Preoperative staphylococcus aureus screening/decolonization protocol before total joint arthroplasty-results of a small prospective randomized trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 234 - 239. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.003.
- [4] Hadley S, Immerman I, Hutzler L, Slover J, Bosco J. Staphylococcus aureus decolonization protocol decreases surgical site infections for total joint replacement. *Arthritis*. 2010; 2010: 924518. doi: 10.1155/2010/924518.
- [5] Malcolm TL, Robinson LD, Klika AK, Ramanathan D, Higuera CA, Murray TG. Predictors of staphylococcus aureus colonization and results after decolonization. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016; 2016: 4367156. doi: 10.1155/2016/4367156.
- [6] Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA*. 2015; 313: 2162 - 2171. doi: 10.1001/jama.2015.5387.
- [7] Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for staphylococcus aureus to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1501 - 1507. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.014.
- [8] De Lucas-Villarrubia JC, Lopez-Franco M, Granizo JJ, De Lucas-Garcia JC, Gomez-Barrena E. Strategy to control methicillin-resistant staphylococcus aureus post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004; 28: 16 - 20. doi: 10.1007/s00264-003-0460-y.
- [9] Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Guleczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1820 - 1826. doi: 10.2106/JBJS.I.01050.
- [10] Sharareh B, Sutherland C, Pourmand D, Molina N, Nicolau DP, Schwarzkopf R. Effect of body weight on cefazolin and vancomycin trabecular bone concentrations in patients undergoing total joint arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016; 17: 71 - 77. doi: 10.1089/sur.2015.067.
- [11] Cies JJ, Chan S, Hossain J, Brenn BR, Di Pentima MC. Influence of body mass index and antibiotic dose on the risk of surgical site infections in pediatric clean orthopedic surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012; 13: 371 - 376. doi: 10.1089/sur.2011.096.
- [12] Lübbecke A, Zingg M, Vu D, Miozzari HH, Christofilopoulos P, Uçkay I, et al. Body mass and weight thresholds for increased prosthetic joint infection rates after primary total joint arthroplasty. *Acta Orthop*. 2016; 87: 132 - 138. doi: 10.3109/17453674.2015.1126157.
- [13] Yeung E, Thornton-Bott P, Walter WL. Patient obesity: a growing concern of successful total knee arthroplasty. *Seminars in Arthroplasty*. 2010; 21: 87 - 91. doi: 10.1053/j.sart.2010.01.001.
- [14] Lozano LM, Núñez M, Segur JM, Maculé F, Sastre S, Núñez E, et al. Relationship between knee anthropometry and surgical time in total knee arthroplasty in severely and morbidly obese patients: a new prognostic index of surgical difficulty. *Obes Surg*. 2008; 18: 1149 - 1153. doi: 10.1007/s11695-008-9481-3.
- [15] Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J. The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for

- MRSA. *Iowa Orthop J.* 2014; 34: 111 - 117.
- [16] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1767 - 1774. doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [17] Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* 1975; 1: 107 - 118.
- [18] Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis.* 1978; 137 Suppl: S74 - S79.
- [19] Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 204 - 215.
- [20] Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 804 - 809. doi: 10.1056/NEJMra993637.
- [21] Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 685 - 691. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.012.
- [22] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012; 42: 612 - 620. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035.
- [23] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136: 340 - 347. doi: 10.1016/j.otohns.2006.10.007.
- [24] Haslam S, Yen D, Dvirnik N, Engen D. Cefazolin use in patients who report a non-IgE mediated penicillin allergy: a retrospective look at adverse reactions in arthroplasty. *Iowa Orthop J.* 2012; 32: 100 - 103.
- [25] Beltran RJ, Kako H, Chovanec T, Ramesh A, Bissonnette B, Tobias JD. Penicillin allergy and surgical prophylaxis: Cephalosporin cross-reactivity risk in a pediatric tertiary care center. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 856 - 859. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.048.
- [26] Young SW, Zhang M, Freeman JT, Mutu-Grigg J, Pavlou P, Moore GA. The Mark Coventry Award; higher tissue concentrations of vancomycin with low-dose intraosseous regional versus systemic prophylaxis in TKA: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 57 - 65. doi: 10.1007/s11999-013-3038-z.
- [27] Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39: 584 - 608. doi: 10.1111/jcpt.12200.
- [28] Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2702 - 2707. doi: 10.1007/s11999-012-2255-1.
- [29] Zywiell MG, Johnson AJ, Stroh DA, Martin J, Marker DR, Mont MA. Prophylactic oral antibiotics reduce reinfection rates following two-stage revision total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011; 35: 37 - 42. doi: 10.1007/s00264-010-0992-x.
- [30] Johnson AJ, Zywiell MG, Jones LC, Delanois RE, Stroh DA, Mont MA. Reduced re-infection rates with postoperative oral antibiotics after two-stage revision hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 123. doi: 10.1186/1471-2474-14-123.
- [31] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award; oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 56 - 61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.
- [32] Yuan K, Chen HL. Obesity and surgical site infections risk in orthopedics: a meta-analysis. *Int J Surg.* 2013; 11: 383 - 388. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.02.018.
- [33] Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92: 1128 - 1133. doi: 10.1302/0301-620X.92B8.24333.
- [34] Fisichella L, Fenga D, Rosa MA. Surgical site infection in orthopaedic surgery: correlation between age, diabetes, smoke and surgical risk. *Folia Med (Plovdiv).* 2014; 56: 259 - 263. doi: 10.1515/folmed-2015-0005.
- [35] Durand F, Berthelot P, Cazorla C, Farizon F, Lucht F. Smoking is a risk factor of organ/space surgical site infection in orthopaedic surgery with implant materials. *Int Orthop.* 2013; 37: 723 - 727. doi: 10.1007/s00264-013-1814-8.
- [36] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection: are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty.* 2012; 27: 877 - 880. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.002.
- [37] Scherrer CB, Mannion AF, Kyburz D, Vogt M, Kramers-de Quervain IA. Infection risk after orthopedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 2032 - 2040. doi: 10.1002/acr.22077.

Rolando Suárez, Alex Soriano, Michael Kheir, Laura Morata

问题 5: 拟行骨科手术患者围术期采用双重抗生素预防方案的适应证是什么? 何种抗生素组合为最优?

建议: 由于缺少高质量证据等级数据, 双重抗生素预防方案仅推荐使用于高感染风险骨科手术患者, 如翻修患者或 MRSA 感染的高危患者。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 80%; 反对: 15%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

笔者全面检索了所有关于骨科手术围术期采用双重抗生素预防方案的适应证及最优抗生素组合的文献。使用 Medline、Embase 及 Cochrane 检索引擎检索到 2018 年 2 月为止关于关键词“全关节置换 (total joint arthroplasty)”“骨科 [orthop(a)edic]”“抗生素预防 (antibiotic prophylaxis)”“双重 (dual)”和“组合 (combination)”, 以及关键词相互组合的所有文献。此系统综述的文献纳入标准为报道 TJA 围术期双重抗生素使用的英文文献 (证据等级 I ~ IV)。排除标准为非英文文献、发表于十年前的文献、非人体研究、个案报道、综述、病例数少于 10 人的临床研究、无随访或未报道感染率的文献及无患者资料的技术报告。此系统综述遵循系统综述和荟萃分析优先报告标准 (preferred

reporting items for systematic reviews and meta analyses, PRISMA)。最初检出 2 283 篇文献, 除去重复文献后, 评估 201 篇文献标题并从中选出 35 篇文献进行全文阅读, 最终纳入 13 篇文章进行分析。

虽然第一、二代头孢菌素因其广的抗菌谱^[1-3]常推荐为围术期一线预防用抗生素, 但对 MRSA 携带或潜在携带患者或头孢菌素过敏 (非青霉素过敏) 患者, 可能会使用其他替代的抗生素。青霉素过敏患者使用第三、四代头孢菌素 (头孢呋辛和头孢曲松) 几乎不产生交叉反应, 因为这些头孢菌素的侧链与青霉素完全不相似^[4]。最常用的替选抗生素是万古霉素, 由于其抗菌谱几乎未覆盖革兰阴性菌, 所以万古霉素不应单用, 应当合并使用能覆盖革兰阴性菌的抗生素, 如氨基糖苷类抗生素。此外, 万古霉素的使用剂量应当基于体重 (15 mg/kg)^[5]。近

表 1-1-9 联合使用 β -内酰胺及糖肽类双重抗生素的研究概况

作者/年份	研究类型(时间段)	手术类型	抗生素预防(<i>n</i>)*	结果	感染率(<i>P</i>)	MRSA 率
Capdevila ^[22] (2016)	回顾性队列研究 (2012~2013)	股骨颈骨折	麻醉诱导时 1.5 g 头孢呋辛+2 小时后追加 1.5 g+替考拉宁 800 mg(657 例)	根据 CDC 标准的 SSI	2%	0.15%
Sewick ^[10] (2012)	回顾性队列研究 (2008~2010)	初次 THA 与 TKA	头孢唑林(500 例) vs. 头孢唑林+万古霉素(1 328 例)	根据 CDC 标准的 SSI	1.4% vs. 1.1% (<i>P</i> >0.05)	0.8% vs. 0.07%
Ponce ^[6] (2014)	回顾性队列研究 (2005~2009)	初次 THA 与 TKA	头孢唑林(15 422 例) vs. 万古霉素(1 500 例) vs. 头孢唑林+万古霉素(1 062 例) vs. 克林霉素(846 例)	SSI	1.3% vs. 2.3% vs. 1.5% vs. 1.1% (头孢唑林 vs. 万古霉素<0.05)	未收集
Tornero ^[20] (2015)	回顾性队列,前后更改抗生素方案 (2010~2013)	初次 THA 与 TKA	麻醉诱导时 1.5 g 头孢呋辛+2 小时后追加 1.5 g(995 例) vs. 头孢呋辛+替考拉宁 800 mg(791 例)	根据 MSIS 标准的 PJI	3.5% vs. 1.3% (<0.05)	0.5% vs. 0
Branch-Elliman ^[12] (2017)	回顾性队列研究 (2008~2013)	初次 THA 与 TKA	单药(β -内酰胺或万古霉素) vs. β -内酰胺+万古霉素	30 天内 SSI	1.26% vs. 1.43% (<i>P</i> >0.05)	未收集
Burger ^[18] (2018)	回顾性队列研究 (2012~2016)	初次 THA 与 TKA	头孢唑林(1 044 例) vs. 头孢唑林+万古霉素 1 g B45(476 例) vs. 头孢唑林+万古霉素 W45 1 g(477 例)	根据 MSIS 标准的 PJI	2.1% vs. 0.2% vs. 2.9% (<i>P</i> =0.01)	0.4% vs. 0 vs. 0.3%
Liu ^[13] (2014)	回顾性队列,前后更改抗生素方案 (2009~2012)	翻修 TKA	头孢唑林(190 例) vs. 头孢唑林+万古霉素 1 g(体重>80 kg 者为 1.5 g)(224 例)	根据 CDC 标准的 SSI	7.89% vs. 3.13% (<i>P</i> <0.05)	2.63% vs. 0

注: B45,手术切皮前 45 分钟注射万古霉素;W45,手术切皮前 45 分钟内输注万古霉素。

* 研究报道了抗生素的使用剂量。

期一些研究显示单用万古霉素相较于单用头孢唑林有更高的感染风险^[5,6],特别是革兰阴性菌的感染风险^[7]。而且,尽管万古霉素能减少 MRSA 的感染,它仍应谨慎使用。因为万古霉素可能会导致耐药菌的出现,最常见的如 VRE 及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)^[8],而且可能存在肾毒性^[9]。目前有关于测评围术期双重抗生素预防效果的回顾性研究(表 1-1-9),不过尚无随机对照试验。

Sewick 等回顾性的研究了 1 828 例行初次 TJA 患者的 SSI 发生率及 SSI 的病原菌^[10]。这些患者使用了双重抗生素预防模式(头孢唑林+万古霉素)或单用头孢唑林模式中的一种。这些患者有共 22 例 SSI(1.2%)。两个抗生素模式之间的 SSI 发生率没有显著性差别(双重抗生素组 1.1%,单抗生素组 1.4%,*P*=0.636)。虽然万古霉素加头孢唑林没能减少 SSI 的发生率,但是这个组合相较于另一组能显著降低 MRSA 感染发生率(0.08 vs. 0.8%,*P*=0.022),不过大量患者需要干预措施。Ponce 等^[6]报道单用头孢唑林或头孢唑林+万古霉素两组患者术后 SSI 发生率没有差别。Elliot 等^[11]使用经济学模型来研究万古霉素和(或)头孢菌素作为 THA 患者预防用抗生素的成本效益,得出结论是在 MRSA 引发的 SSI 发生率大于 0.25% 及非 MRSA 引发的 SSI 发生率大于 0.2% 的情况下,推荐联合使用抗生素预防(如联合万古霉素与一种头孢菌素)。

Branch-Elliman 等^[12]的研究则阐释使用双重抗生素(β -内酰胺类加万古霉素)的患者与使用单抗生素(万古霉素或 β -内酰胺类)的患者之间术后 SSI 发生率没有差别(1.43 vs. 1.26%,校正 RR 1.09)。

目前文献未能支持在初次 TJA 患者中双重抗生素的使用,但近期 Liu 等的研究^[13]则显示在膝翻修手术患者中针对性使用万古霉素加头孢唑林能显著性降低总体感染率(从 7.89%降至 3.13%,*P*=0.046),特别是 MRSA 的感染率(从 4.21%降至 0.89%,*P*=0.049)。值得注意的是,此文献作者所在机构 MRSA 与 MRSE 所致 PJI 的发生率高。因此予高风险手术患者使用双重抗生素(头孢菌素加万古霉素)的可能适应证为,较初次 TJA 感染风险更高的翻修患者或拟行手术机构或地区有高 MRSA 感染率。

Ahmed 等^[14]回顾性研究 1 500 例髌部骨折手术患者中使用庆大霉素加氟氯西林(双重抗生素)组与单用头孢呋辛组的深部 SSI 发生率。相反的是,使用双重抗生素组患者相较于单用头孢呋辛组有更高的深部 SSI 发生率(2.5% vs. 1.1%,*P*=0.036)。

使用双重抗生素的另一个值得警惕的地方是出现急性肾损伤的倾向,特别是在包括庆大霉素^[15-17]和万古霉素^[9]的组合。值得注意的是,Courtney 等研究^[9]指出双重抗生素(万古霉素+头孢唑林)预防方案是初次 THA/TKA 后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的独立危

险因素(校正 OR 1.82, 95% CI 1.25~2.64, $P=0.002$)。相反, Burger 等^[18]的研究结果则发现合并使用预防性抗生素并不会提高肾毒性。可能的解释是 Courtney 的研究是患者接受 24 小时输注万古霉素, 而 Burger 的研究中患者只在术中接受一次万古霉素输注。相较于万古霉素, 替考拉宁肾毒性更低, 可 20 分钟内输注完, 几乎不会引起红人综合征。因此拟选用糖肽类抗生素时, 在有替考拉宁的国家, 推荐使用替考拉宁, 于麻醉诱导时使用 800 mg。由于在美国替考拉宁不可用, 所以万古霉素仍是一线选择。目前指南^[2]推荐万古霉素的剂量为 15 mg/kg, 因为推荐手术结束之前血药浓度应当 ≥ 15 mg/L, 且其输注最大速度应小于 1 gm/h, 以防红人综合征的发生。一份最近的研究指出只有 28% 的患者接受了正确的万古霉素剂量^[5]。这个研究的作者利用药代动力学方程计算了患者万古霉素预期血药浓度, 并指出基于体重的万古霉素给药方案能让更少患者血药浓度低于不可接受血药浓度 (<15 mg/L)。之前研究指出在心外科手术中使用 20 mg/kg 剂量的万古霉素能使所有患者血药浓度达到治疗浓度^[19]。因此有必要根据患者体重调整万古霉素用量。

综上所述, 使用双重预防用抗生素时可将万古霉素替换为替考拉宁。替考拉宁能在 20 分钟内输注完, 鲜有红人综合征危险, 比万古霉素更安全。Tornero 等的研究^[20]显示联合使用替考拉宁加头孢吡辛较单用头孢吡辛有更低的 PJI 发生率 (1.26% vs. 3.51%, $P=0.002$)。Soriano 等报道了^[21]在股骨颈骨折手术患者中使用这两种抗生素预防方案的感染率, 联合使用替考拉宁加头孢吡辛组感染率较单用头孢吡辛组更低 (2.36% vs. 5.07%, $P<0.05$)。在 Soriano 所在机构的随访研究中, Capdevila 等^[22]回顾性报道了使用双重抗生素预防组别患者队列 10 年随访结果, 其感染发生率很低 (2%)。

Bosco 等研究^[23]显示头孢唑林加扩充覆盖革兰阴性菌抗生素 (expanded gram-negative antimicrobial prophylaxis, EGNAP), 如庆大霉素或氨基糖苷, 能够降低行初次 THA (而非 TKA) 后 PJI 的发生率。归因于此研究机构髋关节 SSI 中 30% 为革兰阴性菌造成, 而膝关节术后 SSI 只有 10% 由革兰阴性菌造成。

何时输注万古霉素也是值得注意的话题。Burger 等研究分析了开始输注万古霉素的时间。其中第一组在术前 45 分钟输注, 另一个组别则在术前不到 45 分钟输注。第一个组别的感染率显著低于第二个组别^[18]。

(周一新·译 翁生·审校)

参考文献:

- [1] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold WV, Bicanic G, et al. Perioperative antibiotics. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 29-48. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.030.
- [2] Bratzler DW, Houck PM, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005; 189: 395-404. doi: 10.1016/

- j.amjsurg.2005.01.015.
- [3] Peel TN, Cheng AC, Buisling KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections; are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 2386-2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [4] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012; 42: 612-620. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035.
- [5] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1767-1774. doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [6] Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: comparative effectiveness of prophylactic antibiotics; do surgical care improvement project guidelines need to be updated? *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 970-977. doi: 10.2106/JBJS.M.00663.
- [7] Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is vancomycin-only prophylaxis for patients with penicillin allergy associated with increased risk of infection after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 1601-1606. doi: 10.1007/s11999-015-4672-4.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. CDC-VISA/VRSA in Healthcare Settings-HAI. Available at: https://www.cdc.gov/hai/organisms/visa_vrsa/visa_vrsa.html. Accessed February 28, 2018.
- [9] Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee GC. Addition of vancomycin to cefazolin prophylaxis is associated with acute kidney injury after primary joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2197-2203. doi: 10.1007/s11999-014-4062-3.
- [10] Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2702-2707. doi: 10.1007/s11999-012-2255-1.
- [11] Elliott RA, Weatherly HL, Hawkins NS, et al. An economic model for the prevention of MRSA infections after surgery: non-glycopeptide or glycopeptide antibiotic prophylaxis? *Eur J Health Econ*. 2010; 11: 57-66.
- [12] Branch-Elliman W, Ripollone JE, O'Brien WJ, et al. Risk of surgical site infection, acute kidney injury, and clostridium difficile infection following antibiotic prophylaxis with vancomycin plus a beta-lactam versus either drug alone: a national propensity-score-adjusted retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017; 14: e1002340. doi: 10.1371/journal.pmed.1002340.
- [13] Liu C, Kakis A, Nichols A, Ries MD, Vail TP, Bozic KJ. Targeted use of vancomycin as perioperative prophylaxis reduces periprosthetic joint infection in revision TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 227-231. doi: 10.1007/s11999-013-3029-0.
- [14] Ahmed I, Khan MA, Allgar V, Mohsen A. The effectiveness and safety of two prophylactic antibiotic regimens in hip-fracture surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016; 26: 483-492.
- [15] Craxford S, Bayley E, Needoff M. Antibiotic-associated complications following lower limb arthroplasty: a comparison of two prophylactic regimens. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24: 539-543. doi: 10.1007/s00590-013-1348-1.
- [16] Johansson S, Christensen OM, Thorsmark AH. A retrospective study of acute kidney injury in hip arthroplasty patients receiving gentamicin and dicloxacillin. *Acta Orthop*. 2016; 87: 589-591. doi: 10.1080/17453674.2016.1231008.
- [17] Ross AD, Boscainos PJ, Malhas A, Wigderowitz C. Peri-operative renal morbidity secondary to gentamicin and flucloxacillin chemoprophylaxis for hip and knee arthroplasty. *Scott Med J*. 2013; 58: 209-212. doi: 10.1177/0036933013507850.
- [18] Burger JR, Hansen BJ, Leary EV, Aggarwal A, Keency JA. Dual-agent antibiotic prophylaxis using a single preoperative vancomycin dose effectively reduces prosthetic joint infection rates with minimal renal toxicity risk. *J Arthroplasty*. 2018; 33: S213-S218. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.009.
- [19] Hafermann MJ, Kiser TH, Lyda C, et al. Weight-based versus set dosing of vancomycin for coronary artery bypass grafting or aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147: 1925-1930. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.037.n.d.
- [20] Tornero E, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bori G, Bosch J, Morata L, et al. Prophylaxis with teicoplanin and cefuroxime reduces the rate of prosthetic joint infection after primary arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 831-837. doi: 10.1128/AAC.03949-14.
- [21] Soriano A, Popescu D, Garcia S, et al. Usefulness of teicoplanin for preventing methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in orthopedic surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25: 35-38. doi: 10.1007/s10096-005-0073-z.
- [22] Capdevila A, Navarro M, Bori G, et al. Incidence and risk factors for infection when teicoplanin is included for prophylaxis in patients with hip fracture. *Surgery*. 2016; 17: 381-384. doi: 10.1089/sur.2015.173.
- [23] Bosco JA, Prince Rainier R Tejada null, Catanzano AJ, Stachel AG, Phillips MS. Expanded gram-negative antimicrobial prophylaxis reduces surgical site infections in hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 616-621. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.051.

问题 6: 带引流管的患者应当延长预防抗生素使用时间(超过 24 小时)吗?

建议: 不需要。尚无迹象指出带引流管需延长预防抗生素使用时间。延长使用预防抗生素存在潜在风险,因其可增加皮肤微生物群系中耐药菌的比例。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 91%;反对: 8%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

一项多中心随机对照试验研究了 965 例行 THA 的患者,一组患者接受为期 2 天的头孢孟多预防输注,另一组患者接受为期 5 天头孢孟多预防输注^[1]。研究发现两组之间 PJI 发生率近似(0.7% vs. 0.5%)不显著(NS)。引流存在定植菌的比例两组之间也无差别(平均引流管保留时间 3.2 ± 0.3 天)。但在定植菌中耐头孢孟多及头孢唑林的菌株数的比较上,长预防使用组显著高于短预防组。

另两个随机对照试验也分析了在髋关节、膝关节置换中长、短抗生素预防组的差别。Nelson 等的研究^[2]显示髋关节、膝关节置换及髌部骨折手术患者中,头孢唑林 1 天输注疗程组的感染率(4/172, 2.3%)与头孢唑林 7 天输注疗程组感染率(3/186, 1.6%)无明显差别。同样的,在 Mauerhan 等关于髋关节置换患者的双盲随机对照试验中观察到^[3]单剂量头孢呋辛组患者感染率为 1/187(0.5%),与 3 天头孢呋辛输注组患者感染率(2/168, 1.2%)相近。且单剂量组 SSI 发生率为 1/178(0.6%),3 天头孢呋辛输注组为 3/207(1.4%)。因此延长使用预防抗生素不能阻止引流来源的外因感染。

此外,也有其他专业类似研究,两个随访实验评估了在心脏手术中患者接受术后长程预防性抗生素的效果。Niederhäuser 等^[4]研究显示接受延长预防性抗生素使用直至主动脉内球囊反搏撤去的患者,其感染率并未低于常规一日预防性抗生素使用患者的感染率。Harbarth 等的观察性研究^[5]提示了类似的结论,在调整可能混杂因素后,抗生素预防 >48 小时组的 SSI 并未低于抗生素预防 <

48 小时组。并且,长程预防性使用抗生素显著增加获得性抗生素耐药的风险。

同样的,Stefansdóttir 等的研究也得出类似的结论^[6]。他们研究了窄谱抗生素预防性使用对皮肤微生物群系的影响。研究发现,使用 3 倍预防剂量的氯唑西林超过 12 小时后,腹股沟皮肤区微生物群系中耐药群系显著上升。耐甲氧西林凝固酶阴性菌种占比由术前的 20%增至术后的 50%($P < 0.001$)。

总的来说,一些严谨的关节置换及心外科手术研究显示延长使用预防性抗生素并不能提供更好的保护,相反存在增加皮肤耐药菌比例的风险。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Evrard J, Doyon F, Acar JF, Salord JC, Mazas F, Flamant R. Two-day cefamandole versus five-day cephalosporin prophylaxis in 965 total hip replacements. Report of a multicentre double blind randomised trial. *Int Orthop*. 1988; 12: 69-73.
- [2] Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 258-263.
- [3] Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Slama TG, Petty RW, et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 39-45.
- [4] Niederhäuser U, Vogt M, Vogt P, Genoni M, Künzli A, Turina MI. Cardiac surgery in a high-risk group of patients: is prolonged postoperative antibiotic prophylaxis effective? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 162-168. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70140-5.
- [5] Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000; 101: 2916-2921.
- [6] Stefánsdóttir A, Johansson A, Lidgren L, Wagner P, W-Dahl A. Bacterial colonization and resistance patterns in 133 patients undergoing a primary hip- or knee replacement in Southern Sweden. *Acta Orthop*. 2013; 84: 87-91. doi: 10.3109/17453674.2013.773120.

José Cordero-Ampuero, Stephen Kates, Mitchell R. Klement

问题 7: 前次手术内植物存在的情况下是否需要更换围术期抗生素预防方案。

建议: 尚无证据提示在关节置换术中前次手术内植物存在情况下需要更换或追加围术期预防用抗生素使用。大量文献证明,有内固定手术史的患者同一关节行 THA/TJA 的 SSI/PJI 风险与翻修手术相近,而不同于初次手术,所以更改抗生素方案可能降低这种风险。然而仍需证据来证实或反驳上述建议。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

髌部骨折、发育不良、股骨髁臼撞击 (femoral-acetabular impingement, FAI)、股骨骨骺滑脱 (slipped capital femoral epiphysis, SCFE) 及儿童股骨头缺血性坏死 (Legg-Calve-Perthes disease) 等常需带内植物的髌部手术治疗, 并最终可能需要转为全髌关节置换治疗——转换人工全髌关节置换术 (conversion to total hip arthroplasty, conversion THA)^[1-4]。膝关节方面, 如前交叉韧带重建 (anterior cruciate ligament reconstruction, ACLR)、膝关节多发韧带损伤、膝关节骨折及膝关节截骨手术等则为常见的带有内植物的需转换全膝关节置换术 (conversion to total knee arthroplasty, conversion TKA) 的前次手术原因^[5-8]。目前一些文献显示, 转换 THA^[3,4] 与转换 TKA^[5,9] 的并发症发生率, 如较高的 SSI 及 PJI 发生率, 相较于初次 TJA 更接近翻修 TJA 的并发症发生率。那么由于这些转换置换手术有较高的并发症风险, 我们是否需要更改围术期抗生素预防方案来减少这些增加的 SSI/PJI 风险呢?

现代外科手术成功实施及其低 SSI 风险的一项重要保障措施是预防用抗生素^[10]。此观点已被大量前述文献, 包括随机对照试验及随机对照试验的系统综述^[11,12], 包括抗生素使用时机、给药方式、剂量、使用时长、频率及单种或结合用药在内的大量影响因素都被研究报道^[13]。尽管外科医生及医学中心研究出了常规初次关节置换的预防用抗生素的适用剂量, 但目前仍无拟行 TJA 的关节存有前次手术内植物情况下, 围术期关于抗生素预防方案的共识^[11]。目前有其基于国家数据^[3,4] 的研究显示转换关节置换术有更高的 SSI/PJI 发生率。也有回顾性的研究^[5,9] 报道了类似的结论, 不过在其研究中并未详述抗生素预防方案, 我们只能假定其与常规初次置换相同。

结论是, 初次 TJA 围术期抗生素预防的标准剂量对转换 TJA 围术期预防似乎并不适合。同时, 并不能确定转换关节置换术的高并发症发生率与前次手术内植物存在与否, 患者因素或转换手术的长手术时间这些原因相关, 还需要更多的相关研究。在转换手术中可能需像在翻修术中一样, 使用额外抗生素^[14]、延长抗生素使用时间^[15] 或使用一些如稀碘伏冲洗这样的非抗生素治疗手段^[16] 的方式来降低 SSI/PJI 发生率。由于尚无任何指南, 我们不能推荐或反对拟行关节手术在存有前次手术内植物情况下更换围术期抗生素预防方案的行为, 尚需更多文献研究

证实怎样的术前措施能够有效降低 SSI/PJI 在此类患者中的发生率。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] D'Arrigo C, Perugia D, Carcangiu A, Monaco E, Speranza A, Ferretti A. Hip arthroplasty for failed treatment of proximal femoral fractures. *Int Orthop*. 2010; 34: 939 - 942. doi: 10.1007/s00264-009-0834-x.
- [2] Archibeck MJ, Carothers JT, Tripuraneni KR, White RE. Total hip arthroplasty after failed internal fixation of proximal femoral fractures. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 168 - 171. doi: 10.1016/j.arth.2012.04.003.
- [3] Baghoolizadeh M, Schwarzkopf R, The Lawrence D, Dorr surgical techniques & technologies Award: conversion total hip arthroplasty: is it a primary or revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 16 - 21. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.024.
- [4] Qin CD, Helfrich MM, Fitz DW, Oyer MA, Hardt KD, Manning DW. Differences in post-operative outcome between conversion and primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1477 - 1480. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.039.
- [5] Watters TS, Zhen Y, Martin JR, Levy DL, Jennings JM, Dennis DA. Total knee arthroplasty after anterior cruciate ligament reconstruction, not just a routine primary arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 185 - 189. doi: 10.2106/JBJS.16.00524.
- [6] Abdel MP, von Roth P, Cross WW, Berry DJ, Trousdale RT, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in patients with a prior tibial plateau fracture: a long-term report at 15 years. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 2170 - 2172. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.032.
- [7] Scott CE, Davidson E, MacDonald DJ, White TO, Keating JF. Total knee arthroplasty following tibial plateau fracture: a matched cohort study. *Bone Joint J*. 2015; 97 - B: 532 - 538. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34789.
- [8] El-Galaly A, Nielsen PT, Jensen SL, Kappel A. Prior high tibial osteotomy does not affect the survival of total knee arthroplasties: results from the Danish knee arthroplasty registry. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 2131 - 2135.e1. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.076.
- [9] Ge DH, Anoushiravani AA, Kester BS, Viggdorhik JM, Schwarzkopf R. Preoperative diagnosis can predict conversion total knee arthroplasty outcomes. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 124 - 129.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.019.
- [10] Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981; 1: 795 - 796.
- [11] Voigt J, Mosier M, Darouiche R. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of antibiotics and antiseptics for preventing infection in people receiving primary total hip and knee prostheses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 6696 - 6707. doi: 10.1128/AAC.01331-15.
- [12] Liu Z, Dumville JC, Norman G, Westby MJ, Blazeby J, McFarlane E, et al. Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD012653. doi: 10.1002/14651858.CD012653.pub2.
- [13] Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992; 326: 281 - 286. doi: 10.1056/NEJM199201303260501.
- [14] Liu C, Kakis A, Nichols A, Ries MD, Vail TP, Bozic KJ. Targeted use of vancomycin as perioperative prophylaxis reduces periprosthetic joint infection in revision TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 227 - 231. doi: 10.1007/s11999-013-3029-0.
- [15] Claret G, Tornero E, Martinez-Pastor JC, Piazuelo M, Martinez J, Bosch J, et al. A prolonged post-operative antibiotic regimen reduced the rate of prosthetic joint infection after aseptic revision knee arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16: 775 - 780. doi: 10.1089/sur.2015.044.
- [16] Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 27 - 30. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.034.

Jason Webb, Michael Kheir, Randi Silibovsky

问题 8: 治疗由 MSSA 导致的骨科感染时, 能否将头孢曲松作为头孢唑林的替选药物? 如果能, 推荐剂量是多少?

建议: 目前少有文献数据评估用头孢曲松治疗 MSSA 致骨科感染的效果及其正确剂量。国际指南尚无关于头孢曲松治疗 PJI 的共识。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 4%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

MSSA 是一种强大的病原体, 是导致包括 PJI 在内的骨科感染的主要病原体之一^[1]。治疗 MSSA 感染的标准抗生素疗法 (standard of care therapy, SOCT) 包括耐青霉素酶的青霉素类 (奈夫西林、苯唑西林、氟氯西林)。第一代头孢菌素头孢唑啉可作为其替代品^[1-4]。对于青霉素过敏患者, 可使用第三代或第四代头孢菌素 (如头孢呋辛和头孢曲松), 由于其侧链与青霉素不同, 交叉过敏的风险可忽略不计, 因此可用于 MSSA 感染的青霉素过敏患者^[5-7]。

头孢菌素类是基于 β -内酰胺环结构的广谱抗生素^[8], 共分为几代。第一代包括头孢唑啉 (cefazolin, CFZ) 等, 主要针对革兰阳性菌。包括头孢曲松在内的第三代头孢菌素对革兰阴性菌抗菌效果更好, 但对革兰阳性菌抗菌效果降低。头孢曲松 (ceftriaxone, CTX) 与其他头孢菌素相比具有较长的半衰期 (8 小时), 因此可以采用每天一次的给药方案^[9]。事实证明, 这对于某些适应证, 包括门诊抗生素治疗来说非常方便^[10-12]。头孢菌素相对于青霉素的一个潜在益处是药物不良反应的报告率较低^[13,14]。Weiland 等^[15]在 124 例患者中比较了头孢曲松与苯唑西林治疗 MSSA 骨关节感染的疗效, 发现在静脉注射抗生素后 3~6 个月 (83% vs. 86%, $P=0.7$) 和 6 个月以上 (77% vs. 81%, $P=0.6$) 两者的治疗成功率均无明显差异。此外, 服用苯唑西林的患者更有可能因副作用而停止服用。

关于使用 CTX 替代 CFZ 治疗 MSSA 感染的文献很少, 目前只有 7 项发表的研究提供了直接比较的结果, 包括 5 项回顾性队列研究和 2 项前瞻性、双盲、RCT。其中 3 项研究是由 CTX 制造商 (RocheTM, Basel, Switzerland) 资助的, 包括其中一个 RCT。

Mandell 等^[16]比较了 CTX 和 CFZ 对各种病原体 (包括革兰阴性菌) 的疗效, 结果显示在临床结局上没有显著差异。Gugliermo 等^[17]在一项对 31 名患者进行的回顾性队列研究中, 比较了不同给药剂量下 CTX 与 CFZ 的疗效, 结果没有显著差异。Tice 等^[18]在另一项 454 例患者的回顾性队列研究中比较了不同抗生素治疗骨髓炎的结果。尽管在任何治疗组中均未发现明显差异 (可能是由于研究中缺乏统计效能), 但他们得出的结论支持使用 CTX。

这些单中心研究均未显示出疗效上的任何显著差异, 可能是由于它们的研究设计缺陷和缺乏统计效能。Winans 等^[12]在一项设计良好的回顾性研究中, 比较了 CTX 与 CFZ 对于 MSSA 感染的疗效, 发现两组之间没有差异, 并建议需要进行一个大样本量的 RCT。Grayson 等^[19]在一项 RCT 研究中, 比较了 CFZ 联合丙磺舒 (为了使 CFZ 能够一天一次给药) 与 CTX 对蜂窝组织炎的疗

效, 结果显示, 两种药物的疗效无显著差异。然而, 这项研究的统计效能不足。Paul 等^[20]的研究发现, 与 CFZ 或苯唑西林相比, CTX 治疗的 MSSA 菌血症患者 30 天病死率更高, 但该研究同样缺乏统计效能。

综上所述, 目前尚无可靠设计或具有适当统计效能的临床研究来验证 CTX 在治疗 MSSA 感染方面是否与 CFZ 同样有效。

然而, 一些基础实验和动物研究提供了一些有用的信息。头孢菌素在血清中是与蛋白质结合的, 这产生了一种接种效应 (inoculum effect), 从而使其 MIC 增加。CTX 的开发人员根据其体外和体内研究数据^[9]对此现象进行了描述, 并由 Tawara 等进一步证实^[21], 在他们的动物研究中, 显示 CTX 比 CFZ 具有更高的蛋白质结合率, 这可能解释了为何 CTX 对 MSSA 的 MIC 往往高于 CFZ。

因此, CTX 的用药剂量可能需要做出调整。由于 CTX 的蛋白质结合效应, 许多研究者提出 CTX 需要更高剂量的给药方案, 并且这一观点得到了实验数据支持^[4,21-23]。CTX 的许可剂量为 1~2 g/d, 但上述研究表明, 要克服蛋白质结合效应, 可能需要将该剂量加倍至 2 g, 每天 2 次^[22-24]。Nguyen 等^[25]认为 2 g/d 是合适的剂量, 因为根据药效学分析, 美国食品药品监督管理局建议治疗 MSSA 感染的头孢曲松剂量为 2~4 g/d。

总而言之, 尚无可靠数据支持在骨科 MSSA 感染治疗中使用头孢曲松代替头孢唑啉。各国的传染病学专家也支持这一观点^[1,25,26]。这个问题最终需要多中心随机对照试验来回答。

搜索方法学

笔者采用系统综述的方法检索所有关于使用头孢曲松来治疗 MSSA 致骨科感染的研究。医学主题词 (Medical Subject Headings, MeSH) 包括: (“头孢曲松 *”和/或“头孢唑啉 *”) 和 (“MSSA *”或“金黄色葡萄球菌 *”或“骨科感染 *”) 及其关键词之间的组合。使用 Cochrane、Embase、PubMed、Medline、Google Scholar 和 Web of Science 搜索引擎搜索至 2018 年 2 月的全部文献。此系统综述文献纳入标准为报告用头孢曲松治疗 MSSA 致骨科感染的英文文献 (证据等级 I~IV)。文献排除标准为非英文文献、发表于十年前的文献、被撤回的文献、个案报道、非人体研究、病例数少于 10 人的临床研究及无随访的临床研究、无患者数据的技术报告。采用系统评价和荟萃分析优先报告的条目 (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses, PRISMA)。最初检索出超过 1 000 篇文献, 除去重复文献, 筛选标题及摘要后, 全文阅读分析 69 篇文献。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Darley ESR, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 928 - 935. doi: 10.1093/jac/dkh191.
- [2] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection; clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1 - 25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [3] Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 2480 - 2490. doi: 10.2106/JBJS.H.01219.
- [4] Sharff KA, Graber CJ, Spindel SJ, Nguyen HM. Ceftriaxone for methicillin-sensitive staphylococcus aureus osteoarticular infections: A survey of infectious disease physicians' attitudes and review of the literature. *Infect Dis Clin Pract.* 2014; 22: 132 - 140. doi: 10.1097/IPC.000000000000109.
- [5] Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients; a literature review. *J Emerg Med.* 2012; 42: 612 - 620. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.035.
- [6] Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients; a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57: 13S - 18S. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004.
- [7] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients; a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136: 340 - 347. doi: 10.1016/j.otohns.2006.10.007.
- [8] Bryan JP. Cephalosporins and carbapenems. *Curr Opin Infect Dis.* 1991; 4: 727.
- [9] Angehrn P, Probst PJ, Reiner R, Then RL. Ro 13 - 9904, a long-acting broad-spectrum cephalosporin; in vitro and in vivo studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980; 18: 913 - 921.
- [10] Patel UC, McKissic EL, Kasper D, Lentino JR, Pachucki CT, Lee T, et al. Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36: 1282 - 1289. doi: 10.1007/s11096 - 014 - 9999 - 5.
- [11] Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 38: 243 - 248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.05.008.
- [12] Winans SA, Luce AM, Hasbun R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus; a comparison of cefazolin and ceftriaxone. *Infection.* 2013; 41: 769 - 774. doi: 10.1007/s15010 - 013 - 0477 - 0.
- [13] Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the efficacy and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy for infections with methicillin-sensitive staphylococcus aureus. *South Med J.* 2005; 98: 590 - 595. doi: 10.1097/01.SMJ.0000145300.28736.BB.
- [14] Duncan CJA, Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone. a review. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34: 410 - 417. doi: 10.1007/s11096 - 012 - 9637 - z.
- [15] Wieland BW, Marcantoni JR, Bommarito KM, Warren DK, Marshall J. A retrospective comparison of ceftriaxone versus oxacillin for osteoarticular infections due to methicillin-susceptible staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 585 - 590. doi: 10.1093/cid/cir857.
- [16] Mandell LA, Bergeron MG, Ronald AR, Vega C, Harding G, Saginur R, et al. Once-daily therapy with ceftriaxone compared with daily multiple-dose therapy with cefotaxime for serious bacterial infections; a randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1989; 160: 433 - 441.
- [17] Guglielmo BJ, Lubner AD, Paletta D, Jacobs RA. Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis; a review. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 205 - 207. doi: 10.1086/313620.
- [18] Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 1261 - 1268. doi: 10.1093/jac/dkg186.
- [19] Grayson ML, McDonald M, Gibson K, Athan E, Munckhof WJ, Paull P, et al. Once-daily intravenous cefazolin plus oral probenecid is equivalent to once-daily intravenous ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate-to-severe cellulitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1440 - 1448. doi: 10.1086/340056.
- [20] Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishitzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive staphylococcus aureus bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1581 - 1586. doi: 10.1111/j.1469 - 0691.2010.03425.x.
- [21] Tawara S, Matsumoto S, Kamimura T, Goto S. Effect of protein binding in serum on therapeutic efficacy of cephem antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 17 - 24.
- [22] Kang N, Housman ST, Nicolau DP. Assessing the surrogate susceptibility of oxacillin and cefoxitin for commonly utilized parenteral agents against methicillin-susceptible staphylococcus aureus; focus on ceftriaxone discordance between predictive susceptibility and in vivo exposures. *Pathogens.* 2015; 4: 599 - 605. doi: 10.3390/pathogens4030599.
- [23] Housman ST, Sutherland CA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of commonly utilized parenteral therapies against methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus aureus collected from US hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44: 235 - 241. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.012.
- [24] Coiffier G, Albert JD. Is ceftriaxone 2 g once daily a valid treatment option for osteoarticular infections due to staphylococcus spp., streptococcus spp., and gram-negative rods? *Joint Bone Spine.* 2014; 81: 200 - 202. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.02.004.
- [25] Nguyen HM, Jones RN. Treatment of methicillin-susceptible staphylococcus aureus osteoarticular and prosthetic joint infections; using the oxacillin minimum inhibitory concentration to guide appropriate ceftriaxone use. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 161 - 162. doi: 10.1093/cid/cit188.
- [26] Marshall J, Lane MA, Beckmann SE, Polgreen PM, Babcock HM. Current management of prosthetic joint infections in adults; results of an Emerging Infections Network survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41: 272 - 277. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.023.

1.8 抗菌药物(局部使用)

Simon W. Young, Kelly Vince

问题 1: 在 TKA 中,万古霉素采用静脉途径或髓腔局部途径使用时,其生物利用度上是否存在差别?

建议: 有差别。在 TKA 感染预防时,采用髓腔内局部运用万古霉素或其他抗生素,组织中药物浓度将明显更高。目前而言,这样更高的药物浓度是否能减少 PJI 的发生率尚不明确。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 91%;反对: 2%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在 TKA 手术中,IORA 抗生素预防感染指的是在止血带充气之后,即将切开皮肤之前,通过插入胫骨髓腔内

的输液管道,将抗生素注入髓腔内^[1]。髓腔内注射等效于静脉注射^[2],但比足静脉注射起效更加迅速。由于在注射之前,止血带已经膨起,抗生素被局限于下肢中,这种操作类似于麻醉中的局部静脉麻醉^[3]。这样的做法可以

使得在松止血带导致药物组织浓度降低之前的整个 TKA 手术过程中, 抗生素的组织浓度能够达到最大浓度。

之前研究表明, 通过足静脉局部静脉给药 (intravenous regional administration, IVRA) 抗生素预防感染时, 其组织药物浓度比全身系统性使用抗生素时高 2~10 倍 (表 1-1-10)^[4-7]。相较于通过足静脉 IVRA 使用抗生素, IORA 途径使用抗生素的优势在于药物起效更加迅速, 同时其置管能有效地放置于胫骨近端髓腔内。

万古霉素尤其适用于 IORA 途径。它可以覆盖常常导致 PJI 的耐药菌, 如凝固酶阴性的葡萄球菌或 MRSA^[8,9]。然而, 如果全身系统性使用, 则需要更长的输注时间^[10], 并可能导致诸如肾毒性等全身性副作用^[10,11]。万古霉素可采用团注的方法进行 IORA, 以确保及时发挥预防作用。由于止血带对药物分布的限制作用, 万古霉素的使用可以采用更低剂量, 这可能有助于减少全身并发症。

既往曾有 4 个临床研究对 TKA 后选择 IORA 途径用抗生素开展过研究 (表 1-1-11)。其中一项研究在 22 名

患者中开展了针对 1 g 全身用头孢唑林和 1 g IORA 途径用的组织药物浓度对比研究, 结果显示, IORA 途径用抗生素的药物浓度可高 10 倍^[1]。第二个研究则对 30 名患者进行了随机实验, 通过 IORA 途径使用 250 mg 或 500 mg 的万古霉素或全身系统用 1 g 的万古霉素^[12]。结果显示, IORA 途径组的组织药物浓度比全身系统用组高 4~10 倍。并且松止血带后, 并没有出现诸如红人综合征在内的任何并发症。该研究作者推荐的 IORA 途径万古霉素剂量为 500 mg。

第三个研究则将 22 名行膝翻修手术的患者随机分组, 分别通过 IORA 途径接受 500 mg 万古霉素和全身系统使用途径接受 1 g 万古霉素以预防感染^[8]。由于膝翻修手术具有更高的 PJI 发生率, 这样的髓腔局部用抗生素是否能有效预防感染尚不明确。膝翻修手术中, 胫骨侧假体的存在可能会影响髓腔注射的操作, 同时手术时间过长以至于不得不术中松止血带。但研究结果显示, 万古霉素的组织药物浓度是全身用的 5~20 倍, 并且组织药物浓度并未受术中松止血带的影响而下降。术后第二天早晨留取

表 1-1-10 关于在 TKA 术中通过 IVRA 途径预防性使用抗生素的研究

研究	研究类型	患者	发现
Hoddinott (1990) ^[4]	队列比较研究	5 名患者接受 1 000 mg 静脉用头孢孟多 vs. 同样 5 名患者通过足静脉 IVRA 途径用 750 mg 头孢呋辛	头孢呋辛在骨中的药物浓度 (133 mg/L) 和脂肪中的血药浓度 (88 mg/L) 高于头孢孟多在骨中 (9 mg/L) 和脂肪中 (10 mg/L) 的血药浓度; $P < 0.001$
de Lalla (1993) ^[5]	随机对照研究	24 名患者对照分别在术前 2.5 小时静脉全身用 800 mg 替考拉宁和通过 IVRA 途径用 400 mg 替考拉宁	局部用的组织 (皮肤、皮下组织、骨组织及滑膜组织) 药物浓度相对更高 2~10 倍
de Lalla (2000) ^[6]	队列研究	纳入 160 名患者 (205 例 TKA), IVRA 途径用 400 mg 替考拉宁	在 2 年的随访时间中, 发生 1 例浅表组织感染, 无深部感染发生
Lazzarini (2003) ^[7]	对照队列研究	5 名患者对照分别在术前 2.5 小时静脉全身用 800 mg 替考拉宁和 15 名患者通过 IVRA 途径用 200 mg 替考拉宁	局部用的组织 (皮肤、皮下组织、骨组织及滑膜组织) 药物浓度相对高 2 倍

表 1-1-11 关于在 TKA 术中 IORA 途径预防用抗生素的研究

研究	研究类型	患者	发现
Young (2013) ^[1]	随机对照实验	22 名行初次 TKA 手术的患者, 分别接受 1 g 的全身系统用头孢唑林和 IORA 途径用 1 g 的 1 g 头孢唑林	皮下脂肪组织的平均药物浓度在全身系统用组为 11 $\mu\text{g/g}$, IORA 组为 186 $\mu\text{g/g}$; 骨组织的平均药物浓度在全身系统用组为中: 11 $\mu\text{g/g}$; IORA 组为 130 $\mu\text{g/g}$
Young (2014) ^[12]	随机对照实验	30 名行初次 TKA 手术的患者, 分别接受 1 g 的全身系统用万古霉素或 IORA 途径使用 250 mg 和 500 mg 用万古霉素	脂肪组织的平均药物浓度在全身系统用组为 3.2 $\mu\text{g/g}$; 250 mg IORA 组为 14 $\mu\text{g/g}$; 500 mg IORA 组为 44 $\mu\text{g/g}$; 骨组织中三组分别为 4.0 $\mu\text{g/g}$ 、16 $\mu\text{g/g}$ 和 38 $\mu\text{g/g}$
Young (2017) ^[8]	随机对照实验	20 名行膝翻修手术的患者, 分别接受 1 g 的全身系统用万古霉素和 IORA 途径用 500 mg 万古霉素	脂肪组织的平均药物浓度在全身系统用组为 3.7 $\mu\text{g/g}$; IORA 组为 49.3 $\mu\text{g/g}$; 骨组织中两组分别为 6.4 $\mu\text{g/g}$ 和 77 $\mu\text{g/g}$
Chin (2018) ^[14]	随机对照实验	22 名 BMI > 35 行初次 TKA 手术的患者, 全身系统用万古霉素 15 mg/kg 和 IORA 途径用 500 mg 万古霉素	脂肪组织的平均药物浓度在全身系统用组为 4.4 $\mu\text{g/g}$ 髓腔内局部用组为 39.3 $\mu\text{g/g}$, 骨组织中分别为 6.1 $\mu\text{g/g}$ 和 34.4 $\mu\text{g/g}$
Young (2015) ^[13]	动物模型	42 只小鼠, 6 种不同的预防方案	在 TKA 的小鼠模型中, IORA 途径用万古霉素或头孢唑林能更有效地预防 PJI

的引流液中所测得的药物浓度,两组患者结果相似。第四个研究则将 22 名行 TKA 的肥胖患者(BMI>35)随机分组,分别通过 IORA 途径接受 500 mg 万古霉素或以 15 mg/kg 剂量全身系统性使用万古霉素以预防感染。两组患者的评价 BMI 为 41.1 和 40.1(35~52)。IORA 组的药物浓度是全身系统性使用组的 5~9 倍。

IORA 使用抗生素带来了更高的组织药物浓度,但它是否能够降低 PJI 的发生率尚不明确。药效动力学上,万古霉素的效果与 AUC/MIC 相关^[9]。因此,更高的浓度有可能提高万古霉素的药效。一项在小鼠 TKA 模型上开展的动物实验表明,IORA 途径使用头孢唑林和万古霉素的感染预防效果,均优于全身系统性使用^[13]。然而尚无临床数据支持这一观点。考虑到 PJI 发生率相对较低,并且以 PJI 发生率为终点,开展关于 IORA 途径使用抗生素的随机对照实验的不可行性,具有更大样本量的队列研究可能会提供更多的线索。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Young SW, Zhang M, Freeman JT, Vince KG, Coleman B. Higher cefazolin concentrations with intraosseous regional prophylaxis in TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 244-249. doi: 10.1007/s11999-012-2469-2.
- [2] Tobias JD, Ross AK. Intraosseous infusions: a review for the anesthesiologist with a focus on pediatric use. *Anesth Analg.* 2010; 110: 391-401. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c03c7f.
- [3] van Zundert A, Helmstädter A, Goerig M, Mortier E. Centennial of intravenous regional anesthesia. *Bier's Block (1908-2008)*. *Reg Anesth Pain Med.* 2008; 33: 483-489. doi: 10.1016/j.rapm.2008.04.011.
- [4] Hoddinott C, Lovering AM, Fernando HC, Dixon JH, Reeves DS. Determination of bone and fat concentrations following systemic cefamandole and regional cefuroxime administration in patients undergoing knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 26: 823-829.
- [5] de Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 2693-2698.
- [6] de Lalla F, Viola R, Pellizzer G, Lazzarini L, Tramarin A, Fabris P. Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement: an open study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 316-319.
- [7] Lazzarini L, Novelli A, Marzano N, Timillero L, Fallani S, Viola R, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in total knee arthroplasty: a tissue penetration study. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 342-346. doi: 10.1054/arth.2003.50053.
- [8] Young SW, Zhang M, Moore GA, Pitto RP, Clarke HD, Spanghel MJ, The John N. Insall Award: higher tissue concentrations of vancomycin achieved with intraosseous regional prophylaxis in revision TKA: a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2018; 476: 66-74. doi: 10.1007/s11999-000000000000013.
- [9] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 325-327. doi: 10.1086/600877.
- [10] McNamara DR, Steckelberg JM. Vancomycin. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005; 13: 89-92.
- [11] Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee G-C. Addition of vancomycin to cefazolin prophylaxis is associated with acute kidney injury after primary joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2197-2203. doi: 10.1007/s11999-014-4062-3.
- [12] Young SW, Zhang M, Freeman JT, Mutu-Grigg J, Pavlov P, Moore GA. The Mark Coventry Award: higher tissue concentrations of vancomycin with low-dose intraosseous regional versus systemic prophylaxis in TKA: a randomized trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 57-65. doi: 10.1007/s11999-013-3038-z.
- [13] Young SW, Roberts T, Johnson S, Dalton JP, Coleman B, Wiles S. Regional intraosseous administration of prophylactic antibiotics is more effective than systemic administration in a mouse model of TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3573-3584. doi: 10.1007/s11999-015-4464-x.
- [14] Chin SJ, Moore GA, Zhang M, Clarke HD, Spanghel MJ, Young SW. The AAHKS clinical research Award: intraosseous regional prophylaxis provides higher tissue concentrations in high bmi patients in total knee arthroplasty: a randomized trial. *J Arthroplasty.* 2018; 33: S13-S18. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.013.

Peter Wahl, Jose Baeza, Jorge Manrique, Qun Ren, T. Fintan Moriarty, Albert Ferrando, Manuel Fuertes

问题 2: 单独局部使用抗生素是否能有效治疗骨骼肌肉相关感染?

建议: 目前,在药物没有更好的运载机制和更好的药效动力学表现的情况下,单独局部用抗生素被认为不能有效控制骨科相关感染。其他附加途径的抗生素仍需要和局部用抗生素一同使用。

代表投票: 同意: 91%;反对: 6%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

骨骼肌肉的感染包含一大组不同表现和不同条件下的感染,其中包括假体存在条件下的感染。肌肉坏死相关的感染是一类特殊的疾病,并不在此处的骨与关节感染范围内。骨与关节的感染特点在于难以根除,尤其是在有假体存在的情况下。生物膜的形成^[1-7]、某些显性的突变体(比如小种植群突变体及细胞内定植体^[7-16])、白细胞在近假体表面区域的功能不全^[17]是导致某些特定细菌耐药性的重要原因。

为防止持续感染或潜在的复发风险,全身系统性使用抗生素 6~12 周,辅以外科清创,是针对非结核性的骨和

假体相关性感染的最常用推荐方案^[18-20]。然而,抗生素在骨内药代动力学的复杂性和结果等问题尚未被完全揭示^[21,22]。足够浓度下暴露足够时间是除氨基糖苷类、喹诺酮类或一些新药外的所有抗生素种类的药效动力学的重要参数,而局部运用抗生素可以使抗生素在所有受影响的部位持续释放,这将使抗生素疗效最优^[23,24]。

体外实验非常适合对这类单因素的影响效果,比如单独使用抗生素。而其中的主要难点在于如何创建一个可以使观察结果能够推广到体内研究的实际环境^[6]。目前已知的是,生物膜是一个可随着时间进展而成熟的复杂结构^[1-6],并且成熟的生物膜相较于在 24 小时或更短时间内的生物膜更加难以清除^[25-28]。考虑到骨骼肌肉组织感染

的病程,只有研究超过 48 小时后成熟的生物膜的研究才是值得关注的。生物膜的结构也可能会受到来自周围理化环境的影响,其密度也会随着外界环境压力的增加而增加^[6, 29-32]。然而,真正的体内条件无法完全测量或被了解,同时也很可能发生重要的变异^[6]。尽管如此,生物膜在体内面临诸如宿主免疫反应等不良理化条件的情况。因此,研究动态条件下的生物膜文献可能比静态条件下的文献更有价值。延长抗生素暴露时间能够增加生物膜细菌对抗生素的敏感性^[33]。因此,针对时间依赖性杀菌的抗生素在短时间的暴露条件下作用的研究,可能会高估生物膜的耐药性。

通过对 Pubmed 和 Google Scholar 中对成熟生物膜(>48 小时)长时间使用抗生素(>72 小时)的研究进行了完备的文献检索,并通过交叉引用进行补充后,得到的文献结果被列在表 1-1-12 中^[34-48]。尽管大量的针对生物膜根除的文献被发表,但真正研究成熟生物膜或足够长时间使用抗生素条件下不仅仅使细菌计数减少而且完全根除细菌的文献却很少。在这些研究中,仅有少量的细菌株和抗生素被研究。但目前证实的是,成熟的生物膜在只延长抗生素使用时间的情况下也可能被清除。

目前研究应该聚焦在更高的浓度和抗生素暴露时间,并且要高于现有载体材料研究中获得的浓度和时间^[39-41]。此外,许多抗生素在液态环境和体温条件下的稳定性也制约了抗生素的局部使用^[42]。持续使用或间断

重复使用抗生素才能够满足抗生素时间和浓度的要求。进一步的研究表明,抗生素的效果可以通过抗生素的协同作用而得到增强^[43-45],或者联合使用抗菌的多肽^[49]、群体感应抑制剂、生物膜解离剂^[50-52]或者一氧化氮^[46]。值得注意的是,乙二胺四乙酸已经被加入抗生素溶剂中,以用于导管相关性感染的治疗中^[53]。此外,*N*-乙酰半胱氨酸也被用于肺囊性纤维化所致肺部感染的治疗中。该病是一种没有内植物的生物膜相关性疾病,*N*-乙酰半胱氨酸用来增强合用抗生素的作用^[52,54]。但是这些化学物质在骨骼肌肉感染或内植物相关性感染治疗中尚无临床报道。

针对导管相关性感染的一些动物模型研究表证实了体外观察结果,抗生素联合生物膜解离剂可以清除导管上的生物膜。但其中主要的问题是,在其中的一些研究中,必须适应系统性抗生素以防止导管相关性感染所致的脓毒败血症。在一个小鼠模型中发现,通过单用局部释放系统以局部使用抗生素,联合乙二胺四乙酸或 *L*-精氨酸,48~72 小时的金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌或铜绿假单胞菌生物膜均可以被清除^[50,55]。这样的结果甚至在免疫抑制的细胞中也能被观察到,但是微生物的检查受限于生物荧光技术的使用。通过在生长有 5 天的葡萄球菌生物膜的小鼠感染模型中的研究表明,达托霉素可以清除生物膜,但即便在超声清除后仍具有在 7 天之后复发的可能性^[56]。

表 1-1-12 针对成熟生物膜(>48 小时)行长时间治疗(>72 小时)的相关研究

微生物	生物膜时间和基片	抗生素	测试条件	结论	参考文献
金黄色葡萄球菌 UAMS-1	7 天/钛-铝-铌圆片	万古霉素(最高 2 000 mg/L)	静态和摇晃 超声震荡	≥200 mg/L 的万古霉素在静态条件下可以在 2 天内清除生物膜,但动态条件下不可清除	Post 等 (2017) ^[34]
金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 和 ATCC 43300 表皮葡萄球菌 ATCC 35983 和 ATCC 12228	4 天/聚碳酸酯圆片	头孢吡普/万古霉素/达托霉素/利福平/头孢吡普联合利福平/万古霉素联合利福平(不同临床浓度)	静态 涡旋	不同菌株和抗生素组合在静态条件下 7 天后无法检测到生物膜。由于只有重复生长使用了涡旋,实验敏感性欠佳,影响结果解读	Abbanat 等 (2014) ^[38]
MRSA 耐甲氧西林金表皮葡萄球菌 屎肠球菌 均为临床株	7 天/硅圆片	万古霉素(50 mg/L) 或利奈唑胺(5 mg/L) 使用 14 天	持续流动 再生长 7 天	治疗 5 天后,两种葡萄球菌在两种抗生素中均能被清除,肠球菌在实验条件下无法被清除	Bayston 等 (2012) ^[37]
痤疮丙酸杆菌 临床株	6 天/钛圆片	青霉素 G (12 mg/L) 利奈唑胺(20 mg/L) 联合或不联合利福平(8 mg/L)	旋转 再生长 9 天	青霉素 G 单用或联合利奈唑胺及利福平治疗 14 天后,生物膜被清除,并且无晚期复发	Bayston 等 (2007) ^[36]
铜绿假单胞菌 23 例临床株	12 天/聚苯乙烯钉	妥布霉素(4 mg/L)和(或)克拉霉素(200 mg/L) 使用 28 天	静态 超声震荡	6/23 的铜绿假单胞菌生物膜在妥布霉素单用或联合卡拉霉素治疗 28 天后被清除,两者的协同效应在 9/23 菌株中被观察到。单用克拉霉素无法清除生物膜	Tré-Hardy 等(2009) ^[35]

尽管骨水泥是目前应用最广泛的局部释放骨水泥的方法,但骨科研究的重点已经集中于发展和使用能原位吸收的载体材料,这将克服目前已知的骨水泥的不足和缺点。尤其是在骨水泥中所加入的抗生素释放高峰过去后,骨水泥本身则成为生物膜再次定植的异物^[57,58]。抗生素已经可以在不使用载体材料的情况下进行局部使用,或者以胶原、硫酸钙作为基础材料,联合使用磷酸钙、碳酸钙、羟基磷灰石、透明质酸或者多聚物作为载体材料进行使用。异体骨同样可以作为抗生素局部使用的载体。

在第二次世界大战中,也是抗生素开始使用的最开始时期,局部大范围使用粉末状抗生素的方法被探索使用^[59,60]。目前仅有一个关于抗生素局部运用的随机临床试验,该实验在印度纳入了使用机械化或非机械化脊柱手术的 907 例患者^[61]。所有患者均接受了静脉用头孢唑啉以抗感染,并且实验组还局部使用了 1 g 万古霉素。结果显示,对照组和实验组之间,SSI 的发生率并没有统计学差异(1.68% vs. 1.61%)。但由于缺少延缓吸收的载体材料,局部抗生素可能被过快清除,使其无法在手术部位发挥疗效。

尽管使用导管持续灌注抗生素常和清创术协同使用,但这确实也是局部使用抗生素的另一个策略。其主要优点在于使用药物可以更换,并能够维持恒定的药物浓度。唯一需要考虑的是药物在溶液中是否会降解^[42]。既往报道的成功率为 18%~85%^[62-65]。只有一项研究单独局部使用抗生素,而没有联合使用清创术^[62]。在这个最近的研究中,除 1 例肿瘤膝关节假体患者外,所有初次置换假体均没有发生感染再燃或复发的情况^[65]。然而这一研究仅纳入了 12 例病例^[65]。发病周期短,药物敏感的革兰阳性细菌,无窦道形成及无假体松动的感染均得到了成功的清除^[63]。

在预防感染方面,目前有很好的证据支持抗生素的局部使用。某系统综述中指出,不管使用何种载体材料,在开放性长骨骨折,局部用抗生素可以显著降低感染的发生率^[66]。该结论同样适用于在胸骨切开后使用胶原蛋白覆盖物作为庆大霉素的载体材料^[67]。在一项纳入 340 名行初次 TKA 的随机试验中,骨水泥加入抗生素来预防术后感染的优点已经被证实($P=0.024$)^[68]。在最近的两个随机试验中,一个实验纳入了 380 名初次或者无菌性松动的置换手术,另一实验纳入了 253 名闭合骨折后行内固定手术的患者,两个研究均证实混有抗生素的水凝胶可以有效减少 SSI 的发生($P=0.003$ 和 $P<0.03$)^[69,70]。同样的,一项在实验组和对照组共纳入 28 名患者的回顾性研究表明,在全膝关节感染行二期翻修手术中,带有庆大霉素的硫酸钙或碳酸钙可以减少再感染的发生率^[71]。但是,正如之前讨论的那样,这些可观的疗效可能在治疗成熟生物膜时失效。

关于局部使用抗生素以治疗生物膜相关的骨骼肌肉感染的对照证据是非常少的。在一项纳入 30 名患者的随

机试验中,硫酸钙或者骨水泥作为抗生素的载体和填充材料之间对比发现,两者对慢性骨髓炎的治愈率相似,但是可吸收材料无须二次手术以取出^[72]。另一项纳入 65 例慢性骨髓炎的回顾性研究中,通过对比带有妥布霉素的硫酸钙和无填充材料的清创术,结果显示局部抗生素治疗组具有更好的治愈率^[73]。有趣的是,两项回顾性研究对 101 名患者的研究结果中发现,使用 S53P4 生物玻璃去控制慢性骨髓炎骨组织周围的死腔,其结果和使用钙质的抗生素载体疗效相似。而 S53P4 是一种仅有轻度抗菌性的生物玻璃^[74,75]。一项更大样本的针对硫酸钙和羟基磷灰石制作的可吸收的富含庆大霉素的生物复合材料的研究中,通过纳入 100 名全身状况较差的 Cierny - Mader 宿主、Ⅲ型和Ⅳ型慢性骨髓炎、感染所致骨不愈合和感染化脓性关节炎患者的研究中,其感染复发率低至约 4%,明显低于不使用该材料的一组患者^[76]。

局部使用抗生素也会带来一些副作用。含钙的载体材料可以导致致命性的高钙血症^[76-78]。但其真正的发生率尚不可知。尽管含钙的抗生素载体已经频繁使用,相关的病例报告已经累计到数百名患者^[39,79-81],但发生高钙血症的患者仍为个案。此外,抗生素的释放可能是非常迅速的,甚至可达有毒性的血药水平^[82]。这主要出现在使用硫酸钙的病例中,同时这一结果也受到所用载体的量、载体材料中的抗生素总量及患者的肾功能影响^[83]。

总体而言,单独局部使用抗生素对骨骼肌肉组织的感染的疗效尚无随机临床试验或其他高质量的研究来证实。不管是否使用载体,在联合外科手术或系统性使用抗生素时,局部使用的抗生素对于骨骼肌肉组织的感染可能是有一定作用的。目前临床所用的局部抗生素释放体系尚无法使局部的抗生素血药浓度达到足以清除生物膜的血药水平。高局部药物浓度及长药物维持时间的局部药物释放体系将可能使局部抗生素能够有效清除生物膜,该类药物释放体系在未来的研究中是非常有必要的。考虑到骨骼肌肉组织感染的多样性、治疗方案的变化性^[18-20]及局部抗生素可能的副作用^[84],需要有大样本的研究来验证单独使用抗生素作为治疗策略在生物膜相关的骨骼肌肉组织感染中的作用。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284: 1318 - 1322.
- [2] Chuard C, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Susceptibility of staphylococcus aureus growing on fibronectin-coated surfaces to bactericidal antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 625 - 632.
- [3] Jefferson KK, Goldmann DA, Pier GB. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through staphylococcus aureus biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 2467 - 2473.
- [4] Dunne WM Jr, Mason EO Jr, Kaplan SL. Diffusion of rifampin and vancomycin through a staphylococcus epidermidis biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 2522 - 2526.
- [5] Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of

- antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 1771–1776.
- [6] Bjarsholt T, Alhede M, Alhede M, et al. The in vivo biofilm. *Trends Microbiol.* 2013; 21: 466–474.
- [7] Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 877–886.
- [8] Boelens JJ, Dankert J, Murk JL, et al. Biomaterial-associated persistence of staphylococcus epidermidis in pericatheter macrophages. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1337–1349.
- [9] Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 961–967.
- [10] Webb LX, Wagner W, Carroll D, et al. Osteomyelitis and intraosteoblastic staphylococcus aureus. *J Surg Orthop Adv.* 2007; 16: 73–78.
- [11] von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept — the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury.* 2006; 37 Suppl 2: S26–S33.
- [12] Sendi P, Frei R, Maurer TB, Trampuz A, Zimmerli W, Graber P. Escherichia coli variants in periprosthetic joint infection; diagnostic challenges with sessile bacteria and sonication. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1720–1725.
- [13] Chuard C, Vaudaux PE, Proctor RA, Lew DP. Decreased susceptibility to antibiotic killing of a stable small colony variant of Staphylococcus aureus in fluid phase and on fibronectin-coated surfaces. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 603–608.
- [14] Tande AJ, Osmon DR, Greenwood-Quaintance KE, Mabry TM, Hanssen AD, Patel R. Clinical characteristics and outcomes of prosthetic joint infection caused by small colony variant staphylococci. *MBio.* 2014; 5: e01910–e01914.
- [15] Neut D, van der Mei HC, Bulstra SK, Busscher HJ. The role of small-colony variants in failure to diagnose and treat biofilm infections in orthopedics. *Acta Orthop.* 2007; 78: 299–308.
- [16] Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4: 295–305.
- [17] Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest.* 1984; 73: 1191–1200.
- [18] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1–e25.
- [19] Stengel D, Bauwens K, Schouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis.* 2001; 1: 175–188.
- [20] Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: e26–e46.
- [21] Landersdorfer CB, Bullitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone; pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48: 89–124.
- [22] Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 235–237.
- [23] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1–10; quiz 11–12.
- [24] Gunderson BW, Ross GH, Ibrahim KH, Rotschafer JC. What do we really know about antibiotic pharmacodynamics? *Pharmacotherapy.* 2001; 21(11 Pt 2): 302S–318S.
- [25] Tre-Hardy M, Mace C, El Manssouri N, Vanderbist F, Traore H, Devleeschouwer MJ. Effect of antibiotic co-administration on young and mature biofilms of cystic fibrosis clinical isolates; the importance of the biofilm model. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33: 40–45.
- [26] Holmberg A, Rasmussen M. Mature biofilms of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium are highly resistant to antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 84: 19–21.
- [27] Bowler LL, Zhanel GG, Ball TB, Saward LL. Mature pseudomonas aeruginosa biofilms prevail compared to young biofilms in the presence of ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4976–4979.
- [28] Singla S, Harjai K, Chhibber S. Susceptibility of different phases of biofilm of klebsiella pneumoniae to three different antibiotics. *J Antibiot (Tokyo).* 2013; 66: 61–66.
- [29] Foka A, Katsikogianni MG, Anastassiou ED, Spiliopoulou I, Missirlis YF. The combined effect of surface chemistry and flow conditions on Staphylococcus epidermidis adhesion and ica operon expression. *Eur Cell Mater.* 2012; 24: 386–402.
- [30] Liu Y, Tay JH. The essential role of hydrodynamic shear force in the formation of biofilm and granular sludge. *Water Res.* 2002; 36: 1653–1665.
- [31] Stepanovic S, Vukovic D, Jezek P, Pavlovic M, Svabic-Vlahovic M. Influence of dynamic conditions on biofilm formation by staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 502–504.
- [32] Weaver WM, Milisavljevic V, Miller JF, Di Carlo D. Fluid flow induces biofilm formation in staphylococcus epidermidis polysaccharide intracellular adhesion-positive clinical isolates. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78: 5890–5896.
- [33] Castaneda P, McLaren A, Tavaziva G, Overstreet D. Biofilm antimicrobial susceptibility increases with antimicrobial exposure time. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1659–1664.
- [34] Post V, Wahl P, Richards RG, Moriarty TF. Vancomycin displays time-dependent eradication of mature Staphylococcus aureus biofilms. *J Orthop Res.* 2017; 35: 381–388.
- [35] Tre-Hardy M, Traore H, El Manssouri N, Vanderbist F, Vanechoutte M, Devleeschouwer MJ. Evaluation of long-term co-administration of tobramycin and clarithromycin in a mature biofilm model of cystic fibrosis clinical isolates of pseudomonas aeruginosa. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34: 370–374.
- [36] Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, Freeman BJ. Antibiotics for the eradication of Propionibacterium acnes biofilms in surgical infection. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 1298–1301.
- [37] Bayston R, Ullas G, Ashraf W. Action of linezolid or vancomycin on biofilms in ventriculoperitoneal shunts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2842–2845.
- [38] Abbanat D, Shang W, Amsler K, et al. Evaluation of the in vitro activities of ceftriaxone and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43: 32–39.
- [39] Wahl P, Guidi M, Benninger E, et al. The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1537–1544.
- [40] Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop.* 2009; 80: 193–197.
- [41] Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SW, Shih CH. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants; a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res.* 2006; 24: 1615–1621.
- [42] Samara E, Moriarty TF, Decoster LA, Richards RG, Gautier E, Wahl P. Antibiotic stability over six weeks in aqueous solution at body temperature with and without heat treatment that mimics the curing of bone cement. *Bone Joint Res.* 2017; 6: 296–306.
- [43] Fujimura S, Sato T, Mikami T, Kikuchi T, Gomi K, Watanabe A. Combined efficacy of clarithromycin plus ceftazidime or vancomycin against Staphylococcus aureus biofilms formed on titanium medical devices. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: 481–484.
- [44] Tre-Hardy M, Nagant C, El Manssouri N, et al. Efficacy of the combination of tobramycin and a macrolide in an in vitro pseudomonas aeruginosa mature biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 4409–4415.
- [45] Herrmann G, Yang L, Wu H, et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm pseudomonas aeruginosa. *J Infect Dis.* 2010; 202: 1585–1592.
- [46] Ren H, Wu J, Colletta A, Meyerhoff ME, Xi C. Efficient eradication of mature pseudomonas aeruginosa biofilm via controlled delivery of nitric oxide combined with antimicrobial peptide and antibiotics. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1260.
- [47] Zapotoczna M, Forde E, Hogan S, et al. Eradication of staphylococcus aureus biofilm infections using synthetic antimicrobial peptides. *J Infect Dis.* 2017; 215: 975–983.
- [48] Refouveille F, de la Fuente-Nunez C, Mansour S, Hancock RE. A broad-spectrum antibiofilm peptide enhances antibiotic action against bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 5363–5371.
- [49] Anguita-Alonso P, Giacometti A, Cirioni O, et al. RNAIII-inhibiting-peptide-loaded polymethylmethacrylate prevents in vivo staphylococcus aureus biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 2594–2596.
- [50] Chauhan A, Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Full and broad-spectrum in vivo eradication of catheter-associated biofilms using gentamicin-EDTA antibiotic lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 6310–6318.
- [51] Raad I, Rosenblatt J, Reitzel R, Jiang Y, Dvorak T, Hachem R. Chelator-based catheter lock solutions in eradicating organisms in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 586–588.
- [52] Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms; Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016; 117: 190–197.
- [53] Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy; review of technique and logistical challenges. *Infect Drug Resist.* 2014; 7: 343–363.
- [54] Bjarsholt T, Jensen PO, Fiandaca MJ, et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 547–558.
- [55] Lebeaux D, Chauhan A, Letoffe S, et al. pH-mediated potentiation of aminoglycosides kills bacterial persisters and eradicates in vivo biofilms. *J Infect Dis.* 2014; 210: 1357–1366.
- [56] Van Praagh AD, Li T, Zhang S, et al. Daptomycin antibiotic lock therapy in a rat model of staphylococcal central venous catheter biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 4081–4089.
- [57] Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 47: 885–891.
- [58] Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J. Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads; is it actually a problem?

- Acta Orthop. 2008; 79: 302-307.
- [59] Churchill ED. The surgical management of the wounded in the mediterranean theater at the time of the fall of Rome-[Foreword by Brig. Gen'l Fred W. Rankin, M.C.]. Ann Surg. 1944; 120: 268-283.
- [60] De BM. Military surgery in World War II; a backward glance and a forward look. N Engl J Med. 1947; 236: 341-350.
- [61] Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. Spine. 2013; 38: 2149-2155.
- [62] Davenport K, Traina S, Perry C. Treatment of acutely infected arthroplasty with local antibiotics. J Arthroplasty. 1991; 6: 179-183.
- [63] Burger RR, Basch T, Hopson CN. Implant salvage in infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1991; 105-112.
- [64] Perry CR, Hulsey RE, Mann FA, Miller GA, Pearson RL. Treatment of acutely infected arthroplasties with incision, drainage, and local antibiotics delivered via an implantable pump. Clin Orthop Relat Res. 1992; 216-223.
- [65] Fukagawa S, Matsuda S, Miura H, Okazaki K, Tashiro Y, Iwamoto Y. High-dose antibiotic infusion for infected knee prosthesis without implant removal. J Orthop Sci. 2010; 15: 470-476.
- [66] Craig J, Fuchs T, Jenks M, et al. Systematic review and meta-analysis of the additional benefit of local prophylactic antibiotic therapy for infection rates in open tibia fractures treated with intramedullary nailing. Int Orthop. 2014; 38: 1025-1030.
- [67] Chang WK, Srinivasa S, McCormick AD, Hill AG. Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection; systematic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Surg. 2013; 258: 59-65.
- [68] Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty; a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. J Bone Joint Surg Am. 2002; 84-A: 759-762.
- [69] Romano CL, Malizos K, Capuano N, et al. Does an antibiotic-loaded hydrogel coating reduce early post-surgical infection after joint arthroplasty? J Bone Jt Infect. 2016; 1: 34-41.
- [70] Malizos K, Blauth M, Danita A, et al. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis; a multicenter randomized controlled trial. J Orthop Traumatol. 2017; 18: 159-169.
- [71] Marczak D, Synder M, Sibinski M, Okon T, Kowalczewski J. The use of calcium carbonate beads containing gentamicin in the second stage septic revision of total knee arthroplasty reduces reinfection rate. Knee. 2016; 23: 322-326.
- [72] McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH. A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. J Orthop Trauma. 2010; 24: 483-490.
- [73] Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteocost T pellets. Acta Orthop Belg. 2007; 73: 238-243.
- [74] Romano CL, Logoluso N, Meani E, et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis; a retrospective comparative study. Bone Joint J. 2014; 96-B: 845-850.
- [75] Ferrando A, Part J, Baeza J. Treatment of cavitory bone defects in chronic osteomyelitis: bioactive glass S53P4 vs. calcium sulphate antibiotic beads. J Bone Jt Infect. 2017; 2: 194-201.
- [76] Kallala R, Haddad FS. Hypercalcaemia following the use of antibiotic-eluting absorbable calcium sulphate beads in revision arthroplasty for infection. Bone Joint J. 2015; 97-B: 1237-1241.
- [77] Carlson Jr C, Markulis E, Havill J. A novel case of hypercalcaemia following the use of calcium sulfate beads. Nephrol Open J. 2015; 1: 17-19.
- [78] Forte M, Pellegrino R. Severe hypercalcaemia following the implantation of antibiotic impregnated calcium sulfate beads for prosthetic joint infection. West Virginia Medical Journal OA. 2017.
- [79] Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. Bone Joint J. 2014; 96-B: 829-836.
- [80] McNally MA, Ferguson JY, Lau AC, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. Bone Joint J. 2016; 98-B: 1289-1296.
- [81] McPherson E, Dipane M, Sherif S. Dissolvable antibiotic beads in treatment of periprosthetic joint infection and revision arthroplasty—the use of synthetic pure calcium sulfate (Stimulan®) impregnated with vancomycin & tobramycin. Reconstructive review. 2013; 3.
- [82] Swieringa AJ, Tulp NJ. Toxic serum gentamicin levels after the use of gentamicin-loaded sponges in infected total hip arthroplasty. Acta Orthop. 2005; 76: 75-77.
- [83] Wahl P, Livio F, Jacobi M, Gautier E, Buclin T. Systemic exposure to tobramycin after local antibiotic treatment with calcium sulphate as carrier material. Arch Orthop Trauma Surg. 2011; 131(5): 657-662.
- [84] Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 746-755.



Andrew Fleischman, Marco Bernardo Cury, Gabriel Makar

问题 3: 术中在创面周围局部使用万古霉素粉末是否可以减少 SSI/PJI 的发生率? 如果可以, 这样使用的危险因素有哪些?

建议: 不能减少 SSI/PJI 的发生率。目前没有针对万古霉素粉末对假体周围感染预防作用的高质量研究。大量的脊柱外科相关的回顾性研究表明, 万古霉素粉末可以减少 SSI 的发生率。但唯一发表的 RCT 表明, 万古霉素粉末对 SSI 并没有影响。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 6%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

局部运用抗生素粉末被认为是既能达到创面周围高药物浓度的目标同时也不带来系统性副作用的一个方法。这样的方法, 在其他手术领域有一些成功的使用经验, 尤其是在没有安全而有效的系统性使用抗生素来预防感染之前的腹部外科^[1]。但是, 万古霉素粉末在脊柱外科中能预防 SSI 这一观念被广为接受。

基于超过 20 个回顾性研究的结果证实其有效性 (表 1-1-13)^[2-3], 术中伤口内使用万古霉素粉末已经成为脊柱外科的常规操作。然而, 这其中的许多回顾性研究

是干预前或干预后研究, 并且是将现在的局部使用万古霉素粉末的病例和既往病例对照组做对照^[4-5]。此外, 仍有 8 个回顾性研究发现使用万古霉素粉末的实验组发生 SSI 的比例比对照组高 11%^[4,8-10,17,19-21]。这可能是因为在回顾性研究中阳性结果容易发表, 可能存在发表偏倚。然而, 唯一的 RCT 并没有证明局部用万古霉素粉末可以减少 SSI 的发生率^[6]。

目前尚没有足够的在脊柱外科之外证据来支持局部使用万古霉素粉末。一项纳入 125 名初次 THA 患者的回顾性研究表明, 与只接受系统用抗生素的患者相比, 伤口内局部用抗生素联合系统静脉用抗生素可以减少感染^[7]。

表 1-1-13 关于万古霉素粉末使用在脊柱外科中的既往文献报道

作者	年份	学科	手术	实验设计	样本量	感染结果	感染率	比值比
Tubaki	2013	脊柱外科	脊柱融合,所有节段	前瞻性随机对照实验	907	浅表感染和深部感染	1.6% vs. 1.7%	0.96
Dennis	2016	脊柱外科	机械化脊柱融合	回顾性连续性研究	389	浅表感染和深部感染	0.8% vs. 6.3%	0.13
Gaviola	2016	脊柱外科	多节段脊柱融合	回顾性连续性研究	326	浅表感染和深部感染	5.2% vs. 11%	0.26
Ross	2016	脊柱外科	腰椎融合	回顾性连续性研究	210	深部感染	0 vs. 5%	0.13
Martin	2015	脊柱外科	后入路颈椎融合	回顾性连续性研究	289	深部感染	5.2% vs. 6.9%	0.74
Theologis	2014	脊柱外科	多节段脊柱融合	回顾性连续性研究	215	浅表感染和深部感染	2.6% vs. 10.9%	0.22
Hill	2014	脊柱外科	后入路脊柱融合	回顾性连续性研究	300	浅表感染和深部感染	1.5% vs. 5.5%	0.44
Emohare	2014	脊柱外科	后入路胸腰椎融合	回顾性连续性研究	303	浅表感染和深部感染	5.2% vs. 5.8%	0.89
Godil	2013	脊柱外科	创伤后后入路腰椎融合	回顾性连续性研究	110	浅表感染和深部感染	0 vs. 13%	0.06
Schroeder	2016	脊柱外科	脊柱融合,所有节段	回顾性前后对比研究	3 477	深部感染	0.4% vs. 1.3%	0.30
Heller	2015	脊柱外科	后入路机械化脊柱融合	回顾性前后对比研究	683	浅表感染和深部感染	2.6% vs. 5.3%	0.48
Tomov	2015	脊柱外科	脊柱融合,所有节段	回顾性前后对比研究	3 598	浅表感染和深部感染	1.3% vs. 2.4	0.53
Martin	2014	脊柱外科	因畸形行胸腰椎融合	回顾性前后对比研究	306	深部感染	5.1% vs. 5.2%	0.96
Strom	2013	脊柱外科	后入路颈椎融合	回顾性前后对比研究	171	浅表感染和深部感染	2.5% vs. 10.9%	0.21
Kim	2013	脊柱外科	脊柱融合,所有节段	回顾性前后对比研究	74	浅表感染和深部感染	0 vs. 12.5%	0.09
Strom	2013	脊柱外科	腰椎融合	回顾性前后对比研究	253	浅表感染和深部感染	0 vs. 11%	0.02
Caroom	2013	脊柱外科	机械化后入路颈椎融合	回顾性前后对比研究	112	浅表感染和深部感染	0 vs. 15%	0.07
Pahys	2013	脊柱外科	后入路颈椎融合	回顾性前后对比研究	2001	深部感染	0 vs. 1.9%	0.13
Rahman	2011	脊柱外科	因畸形行脊柱融合,多节段	回顾性前后对比研究	920	深部感染	0.7% vs. 5%	0.14
Sweet	2011	脊柱外科	后入路机械化胸腰椎融合	回顾性前后对比研究	1 732	深部感染	0.2% vs. 2.6%	0.08
Singh	2015	创伤	胫骨平台和胫骨远端骨折行 ORIF	回顾性连续性研究	93	深部感染	10% vs. 16.7%	0.55
Yan	2014	肩关节和肘关节	创伤后肘僵硬切开松解	回顾性连续性研究	272	浅表感染和深部感染	0 vs. 6.5%	0.04
Wukich	2015	足踝外科	糖尿病患者足踝手术	回顾性前后对比研究	162	浅表感染和深部感染	4.9% vs. 18.5%	0.27
Omriani	2015	成人重建骨科	THA	回顾性连续性研究	125	浅表感染和深部感染	—	—

在一些针对胫骨平台骨折、胫骨远端骨折或足踝关节重建手术的小样本研究中,局部使用抗生素可以适度地提高抗感染的疗效^[8]。

局部使用万古霉素后的疗效仍无定论,但其在脊柱外科中使用的不良反应也较少。在一项纳入有 6 700 名患者的系统综述中,只有 23 名患者发生了并发症,其中最多的是皮下积液^[9]。然而,也有局部使用万古霉素所致的肾功能不全、循环衰竭及听力丧失的个案报道^[10-11]。而目前很难评估局部用抗生素对于细菌耐药性的影响。局部用抗生素对细菌所带来的短时暴露可能并不足以带来细菌耐药性,在脊柱外科领域也没有相关的个案报道。

但是,外科医师必须权衡局部用抗生素所能带来的可能益处及细菌过度暴露于抗生素带来耐药菌株增加的理论风险。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Huiras P, Logan JK, Papadopoulos S, Whitney D. Local antimicrobial administration for prophylaxis of surgical site infections. *Pharmacotherapy*. 2012; 32: 1006-1019. doi: 10.1002/phar.1135.
- [2] Dennis HH, Wei DT, Darren KZ, Shantakumar JT, Kumar N, Lau LL, Po GL, Wong HK. Is intraoperative local vancomycin powder the answer to surgical site infections in spine surgery? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016.
- [3] Gaviola ML, McMillian WD, Ames SE, Endicott JA, Alston WK. A retrospective study on the protective effects of topical vancomycin in

- patients undergoing multilevel spinal fusion. *Pharmacotherapy*. 2016; 36: 19–25. doi: 10.1002/phar.1678.
- [4] Strom RG, Pacione D, Kalhorn SP, Frempong-Boadu AK. Decreased risk of wound infection after posterior cervical fusion with routine local application of vancomycin powder. *Spine*. 2013; 38: 991–994. doi: 10.1097/BRS.0b013e318285b219.
- [5] Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions; efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine*. 2011; 36: 2084–2088. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ff2cb1.
- [6] Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine*. 2013; 38: 2149–2155. doi: 10.1097/BRS.0000000000000015.
- [7] Omrani FA, Emami M, Sarzaem M, Zarei R, Yeganeh A. The effect of intra-wound vancomycin powder application in reducing surgical site infections after total hip arthroplasty. *Biosci Biotech Res Asia*. 2015; 12: 2383–2386.
- [8] Singh K, Bauer JM, LaChaud GY, Bible JE, Mir HR. Surgical site infection in high-energy peri-articular tibia fractures with intra-wound vancomycin powder: a retrospective pilot study. *J Orthop Traumatol*. 2015; 16: 287–291.
- [9] Ghobrial GM, Cadotte DW, Williams K, Fehlings MG, Harrop JS. Complications from the use of intrawound vancomycin in lumbar spinal surgery; a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2015; 39: E11. doi: 10.3171/2015.7.FOCUS15258.
- [10] Molinari RW, Khara OA, Molinari WJ. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection; 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period. *Eur Spine J*. 2012; 21 Suppl 4: S476–482. doi: 10.1007/s00586-011-2104-z.
- [11] Mariappan R, Manninen P, Massicotte EM, Bhatia A. Circulatory collapse after topical application of vancomycin powder during spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2013; 19: 381–383. doi: 10.3171/2013.6.SPINE1311.

Jason Webb, Alex McLaren, Philip Linke, Lars Lidgren

问题 4: 使用带有抗生素的载体(硫酸钙或磷酸钙)是否能够治疗 SSI/PJI?

建议: 在骨骼肌肉组织感染处,尤其是 SSI 和 PJI,通过局部使用抗生素载体(特指基于硫酸钙和磷酸钙的材料)来达到局部抗菌的作用,这一做法对于 SSI 和 PJI 的治疗并没有带来益处。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 80%;反对: 13%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

对于生物膜相关或假体相关感染所致的 SSI/PJI 的处理,表现的是对抗生素治疗、死腔管理及骨缺损的重建的综合需求。除了广泛的手术清创处理,局部和系统性运用抗生素在 PJI 的治疗中也扮演着重要作用^[1]。

随着含抗生素丙烯酸骨水泥(antibiotic-loaded acrylic cement, ALAC)的发展,抗生素的局部运用在 1984 年开始被 Buchholz 等在 Endo Klinik 医院大力拥护^[2]。大量的其他抗生素载体也被发展出来。其中一大类具有潜在运用价值的材料是人工合成的可吸收的硫酸钙或磷酸钙复合物。目前有 4 种已获批(CE-marked)用于抗生素载体材料的商业用陶瓷骨替代物。这些载体物质有着不同的物质构型和降解特性,并负载有不同种类和不同计量的抗生素。其中两个产品是提前做好的珠状物,而另外两个为可注射的剂型。可注射的载体是由硫酸钙包裹羟基磷灰石形成的双极性复合物。

体外研究表明,该局部抗生素载体可以带来高的局部药物浓度,给 PJI 中的生物膜带来一定影响^[3,4]。采用混入该双极性可溶性载体的推荐单次每日抗生素剂量,可以使局部抗生素浓度在最初的数天能高于 MIC 的 100~1 000 倍,并能在 4 周内仍维持高于 MIC^[5]。抗生素洗脱开始于硫酸钙载体的吸收,不管是从载体实质还是表面均可以完全洗脱而不残留抗生素。同时该材料也不会像聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)那样会随着时间的延长,释放的抗生素浓度在抑菌浓度以下,这种在抑菌浓度以下的情况,可能会造成细菌的耐药性^[6]。当患

者已经存在肾功能不全时,这样的情况还可能造成肾毒性和耳毒性^[7]。

SSI

关于 SSI 的系统性综述共纳入了 9 项研究(表 1-1-14),绝大多数是证据等级低的回顾性研究。McNally 等报道了连续纳入 100 名长期慢性骨髓炎患者行一期手术的病例。该组患者使用了双极性硫酸钙和羟基磷灰石所制的含有庆大霉素的载体,结果显示在平均随访 19.5 个月,96%的患者感染得到了清除。

表 1-1-14 纳入的关于 SSI 的研究

作者	年份	实验设计	样本量	随访时间(月)
McNally ^[8]	2016	前瞻性病案报道	100	19
Fleiter ^[21]	2014	前瞻性二期公开标记试验	20	6
Von Stechow ^[22]	2009	前瞻性病案报道	20	12
Drampalos ^[23]	2017	回顾性	12	4
Ferguson ^[10]	2014	回顾性	195	42
Humm ^[15]	2014	回顾性	21	15
Romano ^[11]	2014	回顾性	27	22
Chang ^[9]	2007	回顾性	65	75
McKee ^[16]	2010	前瞻性随机对照研究	30	38

在一项纳入了 65 名使用预置硫酸钙珠 [OsteoSet-T, Wright 公司 Medical (now Micropott), Memphis, Tennessee] 治疗成人慢性骨髓炎患者的长期回顾性研究中, 平均随访 75 个月后, 外科清创术联合硫酸钙珠组 (80%) 和单独使用清除术 (60%) 组之间在治愈率上并没有明显差异^[9]。然而, 在由 39 名骨髓型骨髓炎和正常免疫系统 (Cierny - Mader 分型 I A 型) 患者组成的亚组中, 17 名患者采用了清创术联合硫酸钙珠, 22 名患者仅使用清创术, 联合使用的治愈率明显高于后者, 说明联合使用硫酸钙珠和清创术更加有利 ($P < 0.05$)^[9]。在一个样本量更大的回顾性病例系列报道中, 共纳入了 193 名使用硫酸钙珠治疗慢性骨髓炎的病例, 在平均随访 44 个月时, 感染的清除率为 90.8%^[10]。

而在一个纳入 27 名使用 S53P4 生物玻璃 (BonAlive Biomaterials, Turku, Finland) 或磷酸三钙联合带有抗生素的脱钙骨基质治疗长骨慢性骨髓炎的病例中, 在平均随访 21 个月后两组病例间治愈率均可超过了 80%, 两组之间没有差异^[11]。在一项前瞻性研究中, 通过平均随访 6 个月的时间, 20 名使用 Herafill (Heraeus Medical, Hanau, Germany) 治疗骨髓炎的患者中, 有 16 人获得了感染清除^[12]。Herafill 是一种预制的硫酸盐碳酸盐复合物。其他更小的病例系列报道则报道了更高的成功率^[13-15]。

临床报道中报道的使用硫酸钙抗生素载体的患者中, 发生皮下积液和伤口渗液的患者多达 5%~15%, 而在 McKee 等的报道中, 这一比例更是高达 32%^[16]。一种使用硫酸钙及羟基磷灰石复合物的载体则将这一比例下降至 6%^[8]。

而在一项使用带抗生素的陶瓷载体治疗慢性骨髓炎及感染骨不愈合的随机对照实验中, 该陶瓷载体上使用了硫酸钙珠, 而对照组则选取标准的带有抗生素的 PMMA 珠^[16]。两组患者在平均随访 24 个月时展示出了相似的感染清除率 (86%), 同时该陶瓷珠组还显著降低了需要取出聚甲基丙烯酸甲酯珠和植骨的二次手术比例 (陶瓷珠组 7 例和 PMMA 组 15 例, $P = 0.04$)。

Ferguson 等报道了 195 名利用含妥布霉素的硫酸钙载体治疗慢性骨髓炎的结果^[10]。临床疗效是肯定的, 但在超过 15% 的患者中, 存在临床相关的伤口渗出问题。这种硫酸钙珠的快速溶解导致了皮下渗液反应。

PJI

在 PJI 方面, 目前仅有很少的有力证据 (表 1-1-15)。在联合使用骨水泥间隔物硫酸钙/磷酸钙作为抗生素载体和仅用骨水泥间隔物为抗生素载体的对比中, 联合使用具有显著更低的感染复发率 (6.6% vs. 16.1%, $P < 0.05$)^[17]。

在一项仅纳入 20 名感染翻修病例的研究中, 金属陶瓷 G 或金属陶瓷 V (Bonesupport, lund, Sweden) 被用作假体表面的涂层, 在平均随访 12 个月后, 假体均具有良好的初始稳定性, 并且没有影像学松动的表现^[18]。

表 1-1-15 纳入的关于 PJI 的研究

作者	年份	实验设计	样本量	随访时间 (月)
Logoluso ^[18]	2016	前瞻性病案报道	20	12
McPherson ^[19]	2013	前瞻性试验	250	12
Flierl ^[21]	2017	回顾性	32	12.7
Kallala ^[20]	2015	回顾性	15	16
Sakellariou ^[17]	2015	前瞻性试验	46	36

McPherson 等开展了目前最大样本量的回顾性队列研究, 其中纳入了 250 名在二期假体翻修中用了 PMMA 的患者中, 该组患者加用了带有抗生素的硫酸钙珠, 结果显示其伤口渗出的患者约占 3.2%^[19]。

Flierl 等则报道了在 33 名 TKA 或 THA 后感染的患者, 在清创术及留置假体后, 加用了普通的硫酸钙珠。其成功的概率并没有较文献中报道的成功率有所提高。考虑到尚无证据证明其有效性和高昂的费用, 这些作者认为目前并无该类物品的适应证^[12]。

Kallala 等报道了 15 例在 PJI 翻修手术中使用带有抗生素的硫酸钙珠的病例, 他们发现有 3 名患者 (18%) 出现了术后的高钙血症, 并有一人需要治疗。这样的代谢紊乱出现在这类产品中主要归因于硫酸钙珠的快速溶解和吸收。他们警示外科医师该产品可能的危险副作用^[20]。

目前尚没有关于这种带抗生素的可溶性材料能够改变 PJI 治疗结局的高证据等级研究。这类研究的主要局限在于研究的数量少且证据等级低。由于不同的队列研究, 不同的患者条件及材料复合物, 不同的材料使用方式 (预置或注射型), 不同的抗生素种类及剂量, 不同材料间的研究之间难以互相比, 因而更难以得出定论。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 590-595.
- [2] Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 96-108.
- [3] Butini ME, Cabric S, Trampuz A, Di Luca M. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018; 161: 252-260. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.10.050.
- [4] Dusan DH, Diamond SM, Knecht CS, Farrar NR, Peters CW, Howlin RP, et al. Effects of loading concentration, blood and synovial fluid on antibiotic release and anti-biofilm activity of bone cement beads. *J Control Release.* 2017; 248: 24-32. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.01.005.
- [5] Stravinskas M, Horstmann P, Ferguson J, Hettwer W, Nilsson M, Tarasevicius S, et al. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: in vitro and clinical release studies. *Bone Joint Res.* 2016; 5: 427-435. doi: 10.1302/2046-3758.59.BJR-2016-0108.R1.
- [6] Gristina AG, Naylor PT, Myrvik QN. Musculoskeletal infection, microbial adhesion, and antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 1990; 4: 391-408.
- [7] Edelstein AI, Okroj KT, Rogers T, Della Valle CJ, Sporer SM. Systemic absorption of antibiotics from antibiotic-loaded cement spacers for the treatment of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 835-839. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.043.

- [8] McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite; a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 1289 - 1296. doi: 10.1302/0301 - 620X.98B9.38057.
- [9] Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis; debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg.* 2007; 73: 238 - 243. doi: 10.7748/ns2007.05.21.35.51.c4556.
- [10] Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis; a series of 195 cases. *Bone Joint J.* 2014; 96 - B: 829 - 836. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B6.32756.
- [11] Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis; a retrospective comparative study. *Bone Joint J.* 2014; 96 - B: 845 - 850. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B6.33014.
- [12] Flierl MA, Culp BM, Okroj KT, Springer BD, Levine BR, Della Valle CJ. Poor outcomes of irrigation and debridement in acute periprosthetic joint infection with antibiotic-impregnated calcium sulfate beads. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2505 - 2507. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.051.
- [13] Franceschini M, Di Matteo A, Bösebeck H, Büchner H, Vogt S. Treatment of a chronic recurrent fistulized tibial osteomyelitis; administration of a novel antibiotic-loaded bone substitute combined with a pedicular muscle flap sealing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2012; 22: 245 - 249. doi: 10.1007/s00590 - 012 - 0956 - 5.
- [14] Gitelis S, Brebach GT. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg.* 2002; 10: 53 - 60. doi: 10.1177/230949900201000110.
- [15] Humm G, Noor S, Bridgeman P, David M, Bose D. Adjuvant treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma using OSTEOSET®-T: a review of 21 patients in a regional trauma centre. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2014; 9: 157 - 161. doi: 10.1007/s11751 - 014 - 0206 - y.
- [16] McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH. A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. *J Orthop Trauma.* 2010; 24: 483 - 490. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181d9f91d9.
- [17] Sakellariou VI, Savvidou O, Markopoulos C, Drakou A, Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ. Combination of calcium hydroxyapatite antibiotic carrier with cement spacers in peri-prosthetic knee infections. *Surg Infect.* 2015; 16: 748 - 754. doi: 10.1089/sur.2014.083.
- [18] Logoluso N, Drago L, Gallazzi E, George DA, Morelli I, Romanò CL. Calcium-based, antibiotic-loaded bone substitute as an implant coating; a pilot clinical study. *J Bone Jt Infect.* 2016; 1: 59 - 64. doi: 10.7150/jbji.17586.
- [19] McPherson, MD FACS E, Dipane, BA M, Sherif, MD S. Dissolvable antibiotic beads in treatment of periprosthetic joint infection and revision arthroplasty - the use of synthetic pure calcium sulfate (Stimulan®) impregnated with vancomycin & tobramycin. *Reconstructive Review.* 2013; 3. doi: 10.15438/rr.v3i1.27.
- [20] Kallala R, Haddad FS. Hypercalcaemia following the use of antibiotic-eluting absorbable calcium sulphate beads in revision arthroplasty for infection. *Bone Joint J.* 2015; 97 - B: 1237 - 1241. doi: 10.1302/0301 - 620X.97B9.34532.
- [21] Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W, et al. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone Joint Res.* 2014; 3: 223 - 229. doi: 10.1302/2046 - 3758.37.2000301.
- [22] von Stechow D, Rauschmann MA. Effectiveness of combination use of antibiotic-loaded Perossal® with spinal surgery in patients with spondylodiscitis. *Eur Surg Res.* 2009; 43: 298 - 305. doi: 10.1159/000233525.
- [23] Drampalos E, Mohammad HR, Kosmidis C, Balal M, Wong J, Pillai A. Single stage treatment of diabetic calcaneal osteomyelitis with an absorbable gentamicin-loaded calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite; The Silo technique. *Foot (Edinb).* 2018; 34: 40 - 44. doi: 10.1016/j.foot.2017.11.011.

Eivind Witsø, Karan Goswami, Heinz Winkler

问题 5: 在翻修手术中,新鲜冰冻异体骨是否可作为抗生素局部使用的载体?

推荐: 越来越多的证据显示抗生素预浸润等特殊处理后的异体骨比混有抗生素的新鲜冰冻异体骨更加有效。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 63%;反对: 14%;弃权: 23%。绝对多数,弱共识。

阐释

异体骨植骨是翻修手术中用于重建的一种选择。然而,由于异体骨为无血管的骨质,故更容易受到细菌定植,因而在 PJI 病例中常不宜单独使用。在所用骨水泥中加入抗生素是一种降低 PJI 和 SSI 潜在风险的方法。然而这一情况中生物膜是必须考虑的另一个因素。形成于假体表面的生物膜可以使细菌能够侵入宿主免疫系统,并躲避抗生素的作用。相较于游离的细菌,定植于生物膜中的细菌则需要更高浓度的抗生素才能清除^[1,2]。

异体骨的抗生素携带能力远超过骨水泥^[3-5]。目前有一些在 PJI 翻修手术中利用新鲜冰冻异体骨混合抗生素使用的报道^[5-7]。这些研究报道了在无细菌性松动或感染二期翻修手术中使用新鲜冰冻异体骨作为抗生素载体。然而,在这样的情境中,只有粉末状的抗生素可以混合入新鲜冰冻植骨中,这限制了抗生素的选择。另外一个新鲜冰冻异体骨用作抗生素载体对局部组织的缺点在于其过

高的局部药物浓度。虽然组织对于一部分抗生素,如万古霉素和妥布霉素等,具有很好的忍耐能力,而其他的诸如环丙沙星等则表现出对成骨细胞的毒性作用^[8-10]。然而,临床工作中,在局部没有明显感染表现的情况下,异体骨植骨和抗生素粉末也被混合使用以作为一种额外的感染预防手段。药物浓度结果显示该方法在数天内可以有强烈的药物释放以充分防止细菌的定植。然而这一浓度并无法持续较长的时间以清除由生物膜介导的慢性感染^[11,12]。

这使得特殊制备的更适用于一期翻修的异体骨得到了发展,因为它们具有能够提供长时间和高浓度药物浓度的能力^[13,14]。目前这些带有抗生素的异体骨被认为是安全的,并且于宿主的骨整合并不会受到影响^[5,7,15]。在这些异体骨植入骨床的准备过程中,骨髓组织(脂肪和细胞成分)被移除,这将提高由于免疫反应所带来的安全性,增加抗生素的储备量以及更好的异体骨和宿主的骨整合。另外的研究也表明,带有抗生素的异体骨可以避免细菌的定

植和生物膜的形成,从而增强骨生成,异体骨和假体的骨整合^[16,17]。然而,针对这一类的异体骨的临床运用文献仍较少,需要有更多的研究去证实其长期有效性^[18]。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device related orthopaedic infections. *Clin Orthop Rel Res.* 2005; 7 - 11.
- [2] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999; 284: 1318 - 1322.
- [3] Witsø E, Persen L, Løseth K, Bergh K. Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone. In vitro studies of 8 antibiotics. *Acta Orthop Scand.* 1999; 70: 298 - 304.
- [4] Witsø E, Persen L, Løseth K, Benum P, Bergh K. Cancellous bone as an antibiotic carrier. *Acta Orthop Scand.* 2000; 71: 80 - 84. doi: 10.1080/00016470052943955.
- [5] Witsø E, Persen L, Benum P, Aamodt A, Husby OS, Bergh K. High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75: 339 - 346. doi: 10.1080/00016470410001295.
- [6] Buttaro MA, Pusso R, Piccaluga F. Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 314 - 319.
- [7] Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 336 - 40. doi: 10.1080/00016470510030797.
- [8] Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of ceftazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 333: 245 - 251. doi: 10.1097/00003086-199612000-00027.
- [9] Miclau T, Edin ML, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Effect of ciprofloxacin on the proliferation of osteoblast-like MG - 63 human osteosarcoma cells in vitro. *J Orthop Res.* 1998; 16: 509 - 512. doi: 10.1002/jor.1100160417.
- [10] Lindsey RW, Probe R, Miclau T, Alexander JW, Perren SM. The effects of antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone graft on bone healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 303 - 312.
- [11] Coraca-Huber DC, Ammann CG, Nogler M, Fille M, Frommelt L, Kühn KD, et al. Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. *Cell Tissue Bank.* 2016; 17: 629 - 642. doi: 10.1007/s10561-016-9582-5.
- [12] Miclau T, Dahners LE, Lindsey RW. In vitro pharmacokinetics of antibiotic release from locally implantable materials. *J Orthop Res.* 1993; 11: 627 - 632. doi: 10.1002/jor.1100110503.
- [13] Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 423 - 428.
- [14] Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90 - B: 1580 - 1584. doi: 10.1302/0301-620X.90B12.20742.
- [15] Buttaro MA, Morandi A, Rivello HG, Piccaluga F. Histology of vancomycin-supplemented impacted bone allografts in revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87 - B: 1684 - 1687. doi: 10.1302/0301-620X.87B12.16781.
- [16] Ketonis C, Barr S, Adams CS, Shapiro IM, Parvizi J, Hickok NJ. Vancomycin bonded to bone grafts prevents bacterial colonization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 487 - 494. doi: 10.1128/AAC.00741-10.
- [17] Ketonis C, Barr S, Shapiro IM, Parvizi J, Adams CS, Hickok NJ. Antibacterial activity of bone allografts; comparison of a new vancomycin-tethered allograft with allograft loaded with adsorbed vancomycin. *Bone.* 2011; 48: 631 - 638. doi: 10.1016/j.bone.2010.10.171.
- [18] Anagnostakos K, Schröder K. Antibiotic-impregnated bone grafts in orthopaedic and trauma surgery: a systematic review of the literature. *Int J Biomater.* 2012; 2012: 538061. doi: 10.1155/2012/538061.

1.9 术区准备

Rafael Tibau Oliván, Brett Levine, Michael A. Mont, Alexis M. Cooper, Maria Tibau Alberdi, Anton Khlopas, Nipun Sodhi

问题 1: 骨科手术之前在家清洁皮肤,是否能减少 SSI/PJI?

建议: 是的。骨科手术之前在家清洁皮肤,能够减少 SSI 或 PJI。特别是使用葡萄糖酸氯己定(chlorhexidine gluconate, CHG),已被证实在预防 SSI/PJI 方面具有优异的表现。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

根据 CDC 的提议,使用杀菌剂进行术前皮肤清洁可以大幅度减少皮肤微生物数量^[1,2]。在证实这些操作是否减少 SSI 和 PJI 的相关研究中,却有一些互相矛盾的发现。为了证实术前皮肤清洁在预防 SSI 及 PJI 中起到的作用,必须考虑这些操作的有效性和逻辑性。

术前皮肤清洁可以使用多种杀菌剂。Garibaldi 等在 700 例患者中进行了一项前瞻性研究,发现使用氯己定进行术前皮肤清洁的患者伤口培养阳性率为 4%,使用聚乙烯吡咯酮碘的患者培养阳性率为 9%,医用肥皂水清洗培养阳性率为 14%^[3]。其他研究亦证实,使用氯己定能够降

低总体细菌培养阳性率^[4~8]。

术前家用氯己定的用法包括 4%溶液或 2%布料,具体使用期限方面,各文献报道不一。低证据等级研究推荐患者术前洗澡时以肥皂的形式使用氯己定纱布^[9]。无论采用何种方法,不同浓度的氯己定可表现为抑菌性或杀菌性,其作用效果亦随使用时间和频率而增加^[5,10,11]。由于不同研究结果存在矛盾冲突,上述研究结果在预防 SSI 及 PJI 中的作用尚不明确。

Kapadia 等对 3 717 例进行初次膝关节置换或翻修手术的患者进行对照研究。与无干预组相比,住院前预防性使用氯己定能够减少患者 TKA 术后 PJI(0.3% vs. 1.9%, RR 6.3, 95%CI 1.9~20.1, P=0.002)。将患者根据危

表 1-1-16

作者	病 例 数	治 疗	研 究 结 果	证据等级
Webster ^[11]	10 157 例,各种手术	氯己定,肥皂水,不冲洗	无证据提示氯己定更好	I
Farber ^[16]	3 715 例关节置换 THA: 854 例使用氯己定,815 例对照 TKA: 1 066 例使用氯己定,1 009 例对照	2%氯己定,擦洗	氯己定没有改善 1 年感染发生率。总体感染率: 1.0% vs. 1.3%, THA: 1.2% vs. 1.5%; TKA: 0.8% vs. 1.2%	III
Chlebicki ^[17]	17 932 例,各种手术	氯己定,肥皂水,不冲洗	无证据提示氯己定更好	III
Eiselt ^[18]	1 463 例关节置换	2%氯己定,擦洗	手术区域感染发生率降低了 50.2% (3.19% 降低至 1.59%)	III
Johnson ^[19]	954 例关节置换	2%氯己定,擦洗	不依从组感染率 1.6% 依从组感染率 0	III
Kapadia ^[12]	3 844 例 THA 998 例使用氯己定 2 846 例对照	2%氯己定,擦洗	氯己定擦洗可降低感染率,0.6% vs. 1.62%	III
Zywiec ^[20]	136/912 例 TKA	2%氯己定,擦洗	氯己定擦洗组 0 感染率,对照组 711 例患者 3.0%感染率	III
Wang ^[21]	8 787 例 TKA 2 615 例使用氯己定 6 172 例对照	多种方式	总体感染率降低 1.69%,在中危和高危患者中结果相同	III
Cai ^[22]	—	—	汇集 6 篇文献作为系统综述,发现使用氯己定能减少感染、翻修率和住院时间	III
Kapadia ^[23]	564 例关节置换 275 例使用氯己定 279 例对照	2%氯己定,擦洗	氯己定组 0.4%感染率,对照组 2.9%感染率,无不良事件(RCT)	I
Kapadia ^[12]	3 717 例初次或翻修 TKA 991 例使用氯己定 2 726 例对照	2%氯己定,擦洗	使用氯己定将感染率由 1.9%降至 0.3%;在中危患者中效果优于低危患者	III

险因素等级进行分层研究后,亦得到相似结果^[12]。某篇综述汇集了 2009~2015 年期间的最新文献,结论同样提示,术前使用氯己定清洁皮肤能够降低感染率^[18]。

Webster 等将 Cochrane 数据库中发表的超过 10 000 例患者纳入的一篇系统综述,发现术前使用氯己定清洁术区效果好于完全不清洗。然而,使用氯己定似乎并没改变感染发生率^[11]。此研究还发现,使用氯己定进行皮肤清洁比使用安慰剂进行皮肤清洁有更低的感染发生率(RR 0.91,95%CI 0.8~1.4)。Farber 等研究了超过 3 700 例患者,其中 1 891 例术前 1 小时使用 2%氯己定纱布进行数去清洁^[12],两组患者术后 1 年内感染发生率无统计学差异。

综上所述,文献并不能有效证明术前家中皮肤清洁能够显著降低 SSI 或 PJI 发生率。最近的研究也表明,关节置换手术前家中使用氯己定造成的皮肤过敏相关副作用较小^[4]。因此氯己定没有明确的负面作用,同时可以带来可能的正面作用(表 1-1-14),术前家中皮肤清洁似乎是可行的。并且,仍需要进行严格控制的对照研究证实以上观点。经济学数据提示,术区清洁能够节省 9.8 亿~31 亿美金^[14],但上述数据在不同研究机构存在差异。仍需要真正的、严格的经济评估研究来证实术前皮肤清洁对于预防

感染是否真正存在经济有效性,以及是否应在骨科手术或关节置换手术之前纳入常规操作。

总而言之,表 1-1-16 汇总了术前氯己定清洗皮肤预防 SSI 及 PJI 的研究。皮肤清洁标准的异质性以及不同患者的依从性使其很难单独将皮肤清洗列为预防骨科手术感染的主要决定性因素。除上述数据外,患者的依从性也是非常重要的因素。一项研究发现,尽管进行充分术前教育,仍有 78%患者不依从^[15]。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control. 1999; 27: 97-132; quiz 133-4; discussion 96.
- [2] Parvizi J, Cavanaugh PK, Diaz-Ledezma C. Periprosthetic knee infection: ten strategies that work. Knee Surg Relat Res. 2013; 25: 155-164. doi: 10.5792/ksrr.2013.25.4.155.
- [3] Garibaldi RA. Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. J Hosp Infect. 1988; 11 Suppl B: 5-9.
- [4] Edmiston CE, Okoli O, Graham MB, Sinski S, Seabrook GR. Evidence for using chlorhexidine gluconate preoperative cleansing to reduce the risk of surgical site infection. AORN J. 2010; 92: 509-518. doi: 10.1016/j.aorn.2010.01.020.
- [5] Colling K, Statz C, Glover J, Banton K, Beilman G. Pre-operative

- antiseptic shower and bath policy decreases the rate of *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* surgical site infections in patients undergoing joint arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16: 124 - 132. doi: 10.1089/sur.2013.160.
- [6] Edmiston CE, Leaper D. Should preoperative showering or cleansing with chlorhexidine gluconate (CHG) be part of the surgical care bundle to prevent surgical site infection? *J Infect Prev*. 2017; 18: 311 - 314. doi: 10.1177/1757177417714873.
- [7] Edmiston CE, Lee CJ, Krepel CJ, Spencer M, Leaper D, Brown KR, et al. Evidence for a standardized preadmission showering regimen to achieve maximal antiseptic skin surface concentrations of chlorhexidine gluconate, 4%, in surgical patients. *JAMA Surg*. 2015; 150: 1027 - 1033. doi: 10.1001/jamasurg.2015.2210.
- [8] Murray MR, Saltzman MD, Gryzlo SM, Terry MA, Woodward CC, Nuber GW. Efficacy of preoperative home use of 2% chlorhexidine gluconate cloth before shoulder surgery. *J Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20: 928 - 933. doi: 10.1016/j.jse.2011.02.018.
- [9] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>.
- [10] Katarincic JA, Fantry A, DePasse JM, Feller R. Local modalities for preventing surgical site infections: an evidence-based review. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26: 14 - 25. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00033.
- [11] Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 20: CD004985. doi: 10.1002/14651858.CD004985.pub5.
- [12] Kapadia BH, Zhou PL, Jauregui JJ, Mont MA. Does preadmission cutaneous chlorhexidine preparation reduce surgical site infections after total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 1592 - 1598. doi: 10.1007/s11999-016-4767-6.
- [13] Edmiston CE, Assadian O, Spencer M, Olmsted RN, Barnes S, Leaper D. To bathe or not to bathe with chlorhexidine gluconate; is it time to take a stand for preadmission bathing and cleansing? *AORN J*. 2015; 101: 529 - 538. doi: 10.1016/j.aorn.2015.02.008.
- [14] Kapadia BH, Johnson AJ, Issa K, Mont MA. Economic evaluation of chlorhexidine cloths on healthcare costs due to surgical site infections following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1061 - 1065. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.026.
- [15] Kapadia BH, Cherian JJ, Issa K, Jagannathan S, Daley JA, Mont MA. Patient compliance with preoperative disinfection protocols for lower extremity total joint arthroplasty. *Surg Technol Int*. 2015; 26: 351 - 354.
- [16] Farber NJ, Chen AF, Bartsch SM, Feigel JL, Klatt BA. No infection reduction using chlorhexidine wipes in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3120 - 5. doi: 10.1007/s11999-013-2920-z.
- [17] Chlebicki MP, Safdar N, O'Horo JC, Maki DG. Preoperative chlorhexidine shower or bath for prevention of surgical site infection; a meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2013; 41: 167 - 173. doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.014.
- [18] Eiselt D. Presurgical skin preparation with a novel 2% chlorhexidine gluconate cloth reduces rates of surgical site infection in orthopaedic surgical patients. *Orthop Nurs*. 2009; 28: 141 - 145. doi: 10.1097/NOR.0b013e3181a469db.
- [19] Johnson AJ, Daley JA, Zywiol MG, Delanois RE, Mont MA. Preadmission chlorhexidine preparation and the incidence of surgical site infections after hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 98 - 102. doi: 10.1016/j.arth.2010.04.012.
- [20] Zywiol MG, Daley JA, Delanois RE, Naziri Q, Johnson AJ, Mont MA. Advance pre-operative chlorhexidine reduces the incidence of surgical site infections in knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35: 1001 - 1006. doi: 10.1007/s00264-010-1078-5.
- [21] Wang Z, Zheng J, Zhao Y, Xiang Y, Chen X, Zhao F, et al. Preoperative bathing with chlorhexidine reduces the incidence of surgical site infections after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e8321. doi: 10.1097/MD.00000000000008321.
- [22] Cai Y, Xu K, Hou W, Yang Z, Xu P. Preoperative chlorhexidine reduces the incidence of surgical site infections in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2017; 39: 221 - 228. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.02.004.
- [23] Kapadia BH, Elmallah RK, Mont MA. A randomized, clinical trial of preadmission chlorhexidine skin preparation for lower extremity total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2856 - 2861. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.043.

James Cashman, Vasileios Nikolaou, Alexis M. Cooper

问题 2: 手术区域毛发是否需要清除? 如果需要,最好的备皮方法与时间是什么?

建议: 手术切口区域的毛发应在术前即刻清除,采用理发剪或脱毛膏。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 84%;反对: 13%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

传统意义上讲,术区皮肤在手术之前应进行备皮^[1]。尽管在能否降低手术区域感染方面并无统计学差异,备皮在关节置换手术前仍然常规使用^[1-3]。最近 Lefebvre 等发表了一篇 meta 分析,纳入了 19 篇随机对照研究,其中 6 篇文献得出的结论是不备皮会降低 SSI 风险^[3]。另一篇文献对比了化学备皮与不备皮,另有一篇对比了修剪备皮与不备皮,以上两项研究均未发现统计学差异^[3]。

2006 年,Cochrane 的一篇关于术前备皮的系统综述(更新至 2011 年),分析了总共 9 例随机对照研究,发现术前是否备皮对 SSI 无显著影响。虽然上述数据没有统计学差异,但研究者特意指出,上述对照分析只是缺乏统计学效力(underpowered)^[2,4]。尽管关于术前是否应该备皮尚无定论,但有些操作应保留。化学备皮作为一个预防措施,可减少毛发进入手术开放伤口的风险。毛发污染伤口造成的潜在不良事件包括组织对异物的排异反应、伤口愈

合过程中的机械刺激以及感染^[5]。

择期手术术区备皮的方法包括剃刀、理发剪以及化学去除。Tanner 等在 2011 年进行了一篇系统综述,将 Cochrane 数据库中 2006 年的研究进行更新补充,共纳入 11 例 RCT。研究发现,使用电动理发剪和脱毛膏相比,剃刀能够最大限度减少术区感染风险^[2]。由于剃刀使用过程中对皮肤造成了微小创面,产生了利于细菌滋生的病灶,造成术区感染率增加^[6,7]。化学备皮是个理想的替代修剪备皮的方案,然而其效果报道不一。Lefebvre 等报道,化学备皮与剃刀备皮相比能够降低术区感染风险。该研究还间接对照了修剪备皮与化学备皮,其结果并无统计学差异^[3]。由于备皮耗时较长、化学物质对皮肤可能造成刺激,化学备皮使用并不广泛^[1-3,8]。基于上述研究,学者们高度推荐使用电动理发剪进行备皮^[5,9]。随后,Cruse、Foord、Alexander 团队、Balthazar 团队、Ko 团队及 Talor、Tanner 团队等进行的多个随机对照研究也进一步证实了上述观点^[9-13]。

与上次国际共识会议的研讨结果相同,目前尚缺乏文献报道术前备皮的合适时机^[14]。Alexander 等对照了术前当晚备皮与手术当日早晨备皮的效果,并分为剃刀备皮和修剪备皮。将线头脓肿病例排除后,手术当日修剪备皮的患者感染发生率最低(出院时: $X^2 = 4.894, P < 0.027$; 术后 30 日 $X^2 = 7.439, P < 0.006$)^[9]。Celik 及 Kara 进行了一项随机对照研究,纳入 798 例进行脊柱手术的患者,发现相较于不备皮,脊柱手术前即刻使用剃刀备皮可增加术后感染的风险^[15]。Lefebvre 等通过分析 19 篇随机对照研究,发现已有的研究结果并不能归纳出术前备皮的合理时间^[3]。如果术前需要备皮,应尽可能接近手术开始的时间,由手术团队或经验丰富的护士完成^[1,3,6~9,14]。尽管没有专门文献研究备皮的理想环境,但学者们推荐尽量在手术室外进行^[5,14,16]。

尽管目前已有大量相关文献,我们仍需要更高证据级别的研究以及更确凿的证据。根据现有文献,我们建议手术前即刻或者在手术室外,采用脱毛膏或理发剪进行术区备皮。此项操作应根据不同需求决定,而非常规操作。如果手术切口部位的毛发不影响手术,就不应去除,因为可能存在皮肤及伤口感染的潜在风险。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 902-7. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [2] Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD004122. doi: 10.1002/14651858.CD004122.pub4.
- [3] Lefebvre A, Saliou P, Lucet JC, Mimoz O, Keita-Perse O, Grandbastien B, et al. Preoperative hair removal and surgical site infections: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2015; 91: 100-108. doi: 10.1016/j.jhin.2015.06.020.
- [4] Tanner J, Woodings D, Moncaster K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD004122. doi: 10.1002/14651858.CD004122.pub3.
- [5] Phillips, Nancy Marie. Berry & Kohn's operating room technique. Saint Louis; Elsevier, 2017.
- [6] Greene LR, Mills R, Moss R, Sposato K, Vignari M. Guide to the elimination of orthopedic surgical site infections. Washington DC: APIC, 2010.
- [7] Daines BK, Dennis DA, Amann S. Infection prevention in total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23: 356-364. doi: 10.5435/JAAOS-D-12-00170.
- [8] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97-132; quiz 133-134; discussion 96.
- [9] Alexander JW, Fischer JE, Boyajian M, Palmquist J, Morris MJ. The influence of hair-removal methods on wound infections. *Arch Surg*. 1983; 118: 347-352.
- [10] Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds. *Arch Surg*. 1973; 107: 206-210.
- [11] Balthazar ER, Colt JD, Nichols RL. Preoperative hair removal: a random prospective study of shaving versus clipping. *South Med J*. 1982; 75: 799-801.
- [12] Ko W, Lazenby WD, Zelano JA, Isom OW, Krieger KH. Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. *Ann Thorac Surg*. 1992; 53: 301-305.
- [13] Taylor T, Tanner J. Razors versus clippers. A randomised controlled trial. *Br J Perioper Nurs*. 2005; 15: 518-520, 522-523.
- [14] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [15] Celik SE, Kara A. Does shaving the incision site increase the infection rate after spinal surgery? *Spine*. 2007; 32: 1575-1577. doi: 10.1097/BRS.0b013e318074c39f.
- [16] Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92 Suppl 2: 36-46. doi: 10.2106/JBJS.J.01046.

Majd Tarabichi, Antonia F. Chen, Javad Parvizi

问题 3: 手术铺单完成后再次进行皮肤消毒是否能够减少 SSI/PJI?

建议: 铺单后皮肤再次消毒可能减少细菌定植,继而降低浅表 SSI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 74%; 反对: 15%; 弃权: 11%。绝对多数,强烈共识。

阐释

预防术区感染需要多层面的努力。在采取的诸多预防感染措施中,采用聚维酮碘或氯己定溶液清洁切口区域是一项常规操作,可减少术区的细菌数量^[1-3]。传统意义上讲,消毒之后进行术区铺无菌单,并且假设在铺单过程中细菌可能再次进入手术区域^[4],可能通过多种不同机制产生,包括铺单时的抬举、手套尖端污染、非无菌物品接触皮肤和(或)手术室空气传播的污染颗粒落到手术区^[5-7]。因此学者们提出,在铺单后再次皮肤消毒有助于预防术区污染。

据我们所知,目前研究铺单后再次消毒的研究仅有一篇。Morrison 等进行了一项单中心随机对照试

验,纳入 600 例进行关节置换的患者,分为两组。对照组仅在铺单之前采用 7.5% 络合碘、75% 异丙醇以及 10% 安尔碘溶液(iodine paint)消毒。实验组在铺单之前采用相同消毒措施,铺单后采用安尔碘及异丙醇进行二次消毒。结果显示,对照组浅表感染发生率显著降低(6.5% vs. 1.8%),然而,总体 SSI(包括浅表感染及深部感染)发生率在两组之间并无统计学差异^[8]。

总而言之,基于上述唯一一例前瞻性研究,铺单后再次皮肤消毒可减少皮肤局部微生物数量,降低浅表术前感染。然而,仍需要更多研究来证实铺单后再次消毒是否真正能减少术区感染或假体周围感染发生率。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97 - 132; quiz 133 - 4; discussion 96.
- [2] Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *Int Wound J*. 2008; 5: 376 - 387. doi: 10.1111/j.1742-481X.2007.00405.x.
- [3] Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine, expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 274 - 281. doi: 10.1086/524736.
- [4] Hemani ML, Lepor H. Skin preparation for the prevention of surgical site infection: which agent is best? *Rev Urol*. 2009; 11: 190 - 195.
- [5] Makki D, Deierl K, Pandit A, Trakru S. A prospective study on the risk of glove fingertip contamination during draping in joint replacement surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014; 96: 434 - 436. doi: 10.1308/003588414X13946184902046.
- [6] Makki D, Probert N, Gedela V, Kustos I, Thonse R, Banim R. Lifting incise drapes off the skin during wound closure can cause contamination. *J Perioper Pract*. 2015; 25: 112 - 124. doi: 10.1177/175045891502500504.
- [7] Occhipinti LL, Hauptman JG, Greco JJ, Mehler SJ. Evaluation of bacterial contamination on surgical drapes following use of the Bair Hugger® forced air warming system. *Can Vet J*. 2013; 54: 1157 - 1159.
- [8] Morrison TN, Chen AF, Taneja M, Küçükduymaz F, Rothman RH, Parvizi J. Single vs repeat surgical skin preparations for reducing surgical site infection after total joint arthroplasty: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1289 - 1294. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.009.

Ernesto Guerra, John David Blaha, Hossain Shahcheraghi, Petri Virolainen, Alexis M. Cooper, Jorge Nuñez, Toni Fraguas

问题 4: 对于骨科手术患者,怎样消毒能够最有效地降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 只要消毒的过程中使用了异丙醇,其余步骤使用氯己定或者聚维酮碘似乎没有区别。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 91%;反对: 6%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

皮肤消毒剂在预防外科手术区域感染方面起到非常重要的作用。杀菌剂可以清除皮肤表面的菌落,包括葡萄球菌、类白喉杆菌、假单胞菌、丙酸杆菌等。这些细菌一旦处于合适环境,便大量增殖,造成严重的感染^[1]。CDC 推荐,手术前应使用杀菌剂减少皮肤表面的上述微生物^[1]。理想的消毒剂应快速起效,从使用开始至少 6 小时内能够有效阻止病原体增殖^[2]。目前使用的术前消毒剂包括:碘酒、聚维酮碘、氯己定和异丙醇(酒精)^[3-4]。

在一项 2011~2014 年进行的针对上消化道及肝胆手术清洁-污染伤口的研究中,患者被随机分配使用氯己定或聚维酮碘进行消毒,不使用酒精消毒。两组之间手术区域感染发生率无差异^[5]。Savage 等发现,氯己定与聚维酮碘在脊柱手术中消毒效果相同^[6]。

与上述发现不同,有些研究发现,氯己定的消毒效果优于碘酒和异丙醇和(或)聚维酮碘。Saltzman 等发现,在肩关节手术中,氯己定和酒精比碘伏、酒精及聚维酮碘消毒效果更好^[7]。Darouiche 等的将 2%氯己定与 70%酒精混合,对照组为 10%络合碘,在清洁-污染切口手术前使用,发现前者预防切口周围感染效果优于后者^[8]。对上述结果的合理解释是,氯己定具备更强的抗菌活性,与皮肤产生更大的亲和力,持续效果更持久^[9]。必须强调,在最后一个研究中氯己定是与酒精混合的,而聚维酮碘则为水溶液,研究者是将两种消毒剂(氯己定+酒精)与一种进行的比较。

在临床应用中,氯己定更常溶于酒精中,而聚维酮碘

通常是水溶液。因此,关于氯己定溶液中的酒精对上述研究结果是否产生偏倚,仍存在争论^[10]。根据 Hakkarainen 等之前的报道,异丙醇(酒精)并不具备独特杀菌效果,也使得上述争论变得无意义^[11]。目前,有学者正在进行一项随机对照研究,将进行择期 THA 或其他关节置换的患者分为两组,一组使用 0.5%氯己定溶于 70%酒精消毒,另一组采用 10%聚维酮碘溶于 70%酒精消毒^[12]。该研究的结果有助于明确酒精在氯己定溶液及其他皮肤消毒剂中起到的作用。

Dumville 等撰写的 Cochrane 综述分析了已发表的文献,总结了不同皮肤消毒溶液之间的预防感染疗效差异^[1]。该综述得出以下结论:

(1) 对比络合碘和肥皂水的效果(两者均使用甲基化酒精进行后续消毒)没有统计学差异。

(2) 7.5%水化聚吡酮溶于 10%酒精与氯己定溶于 70%酒精相比,消毒效果相同。

(3) 相对聚维酮碘溶于酒精,0.5%氯己定溶于甲基化酒精能够减少术区感染风险(仅有一篇报道,且缺乏细节)。

(4) 采用水溶液或酒精溶液消毒,在预防术区感染方面没有差异。

基于上述结果相互矛盾的研究,Segal、Anderson、Pinhiero 团队以及 Swenson 团队的研究,仍需更多研究来指导更理想的术前消毒液配方^[8,13]。目前文献缺乏支持某一种溶液在消毒方面优于另一种溶液的确切证据,但根据 CDC、国际共识会议组以及之既往文献报道,目前共识认为消毒剂溶液应包含酒精^[2,3,5]。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD003949. doi: 10.1002/14651858.CD003949.pub4.
- [2] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 902-907. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [3] Markatos K, Kaseta M, Nikolaou VS. Perioperative skin preparation and draping in modern total joint arthroplasty: current evidence. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16: 221-225. doi: 10.1089/sur.2014.097.
- [4] Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Preventing infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92 Suppl 2: 36-46. doi: 10.2106/JBJS.J.01046.
- [5] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [6] Savage JW, Weatherford BM, Sugrue PA, Nolden MT, Liu JC, Song JK, et al. Efficacy of surgical preparation solutions in lumbar spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 490-494. doi: 10.2106/JBJS.K.00471.
- [7] Saltzman MD, Nuber GW, Gryzlo SM, Marecek GS, Koh JL. Efficacy of surgical preparation solutions in shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 1949-1953. doi: 10.2106/JBJS.H.00768.
- [8] Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 18-26. doi: 10.1056/NEJMoa0810988.
- [9] Segal CG, Anderson JJ. Preoperative skin preparation of cardiac patients. *AORN J*. 2002; 76: 821-828.
- [10] Anggrahita T, Wardhana A, Sudjatmiko G. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine as preoperative skin preparation to prevent surgical site infection: a meta-analysis. *MJI*. 2017; 26: 54-61. doi: 10.13181/mji.v26i1.1388.
- [11] Hakkarainen TW, Dellinger EP, Evans HL, Farja F, et al. Comparative effectiveness of skin antiseptic agents in reducing surgical site infections: a report from the Washington State Surgical Care and Outcomes assessment program. *J Am Coll Surg*. 2014; 218: 336-344.
- [12] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Dowsey MM, Choong PFM. Alcoholic chlorhexidine or alcoholic iodine skin antiseptics (ACAISA): protocol for cluster randomised controlled trial of surgical skin preparation for the prevention of superficial wound complications in prosthetic hip and knee replacement surgery. *BMJ Open*. 2014; 4: e005424. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005424.
- [13] Swenson BR, Hedrick TL, Metzger R, Bonatti H, Pruett TL, Sawyer RG. Effects of preoperative skin preparation on postoperative wound infection rates: a prospective study of 3 skin preparation protocols. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30: 964-971. doi: 10.1086/605926.

● ● ● ● ●
Gilberto Lara Cotacio, Joshua Bingham

问题 5: 相较于部分肢体消毒, 全肢体消毒是否能够降低 SSI/PJI 的发生率?

建议: 全肢体消毒降低了与部分肢体消毒相关的潜在污染的风险, 从而有可能降低 SSI/PJI 的风险。虽然证据有限, 但我们建议将整个肢体进行消毒, 因为部分肢体消毒可能会带来潜在的污染, 而且全肢体消毒几乎也没有任何坏处。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 84%; 反对: 12%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

关节置换术后 SSI 和 PJI 是灾难性的并发症, 带来巨大的经济负担^[1-3]。感染与诸多因素相关, 许多研究都着重于通过预防性抗生素、层流手术室、各种皮肤消毒剂、分析感染高危因素以及恰当的灭菌技术来减少感染的发生^[4-9]。然而, 研究采用部分肢体消毒或全肢体消毒的文献目前较少。

为减少术后感染, 医务人员采用了许多无菌措施, 包括术侧肢体消毒和铺单, 为手术创造无菌环境^[10]。通常情况下, 铺单技术主要取决于外科医生的经验和个人偏好, 而非出自循证医学角度。不正确的铺单技术可能会造成术区污染^[11]。铺单过程中一个通常的做法是用不透水的弹力袜包扎足部而不是将整个下肢进行消毒。

肢体不完全消毒可能从两种途径造成潜在感染风险: ① 细菌可能从包裹足部的弹力袜渗透出。② 未消毒的足部近端菌落通过无菌单直接转移。

尽管相关文献较少, 仍有一些小规模研究对比了不完全消毒与完全消毒之间的差异, 结果亦不尽相同。Bloome 等评估了细菌从未消毒足部包裹无菌单的穿透性, 在采集的 20 例标本中, 总共只有 2 例培养出凝血酶阴性的葡萄球菌, 且为单个菌落^[12]。基于以上结果, 作者认为, 细菌从

无菌单渗出并不是引起污染的主要途径, 因此无须对术侧足部进行消毒。

另外两项研究则采用荧光粉或非致病性荧光大肠埃希菌株作为污染的标记物, 用于评估未消毒足部近端细菌是否沿包裹单迁移^[13,14]。在这两项研究中, 大多数足部未消毒的下肢主干部分都检测到了来自近端足部的感染荧光标记物。作者认为, 未消毒足部的包裹单是细菌近端迁移的载体, 易造成术区污染。

我们建议术区皮肤消毒应该覆盖整个肢体, 因为消毒目标是尽可能减少患者皮肤上的微生物含量。皮肤消毒范围应延长到足够适应铺单移动、切口延长、额外切口以及引流范围。尽管现在在抗微生物领域已经有许多无菌术、消毒剂, 但最佳的术区准备措施仍不够明确, 需要更高质量的研究。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: a report from a middle-income country. *J Infect Public Health*. 2016; 9: 494-498. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.014.
- [2] Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 61-65.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.
- [3] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.

- [4] Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015; 3: 233. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.
- [5] Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement? the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 85-90. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24862.
- [6] James M, Khan WS, Nannaparaju MR, Bhamra JS, Morgan-Jones R. Current evidence for the use of laminar flow in reducing infection rates in total joint arthroplasty. *Open Orthop J.* 2015; 9: 495-498. doi: 10.2174/1874325001509010495.
- [7] Johnson AJ, Daley JA, Zywiol MG, Delanois RE, Mont MA. Preoperative chlorhexidine preparation and the incidence of surgical site infections after hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 98-102. doi: 10.1016/j.arth.2010.04.012.
- [8] Markatos K, Kaseta M, Nikolaou VS. Perioperative skin preparation and draping in modern total joint arthroplasty: current evidence. *Surg Infect (Larchmt).* 2015; 16: 221-225. doi: 10.1089/sur.2014.097.
- [9] Morrison TN, Chen AF, Taneja M, Küçükürmaz F, Rothman RH, Parvizi J. Single vs repeat surgical skin preparations for reducing surgical site infection after total joint arthroplasty: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1289-1294. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.009.
- [10] Gomez S, Yasgur DJ, Scuderi GR, Insall JN. Draping technique for total knee arthroplasty. *Surgical Techniques in Total Knee Arthroplasty.* Springer, New York, NY; 2002: 168-173. doi: 10.1007/0-387-21714-2_23.
- [11] Hopper WR, Moss R. Common breaks in sterile technique: clinical perspectives and perioperative implications. *AORN J.* 2010; 91: 350-367. doi: 10.1016/j.aorn.2009.09.027.
- [12] Blom AW, Lankaster B, Bowker KE, Bannis GC. To disinfect or not to disinfect the foot in total joint arthroplasty of the lower limb. *J Hosp Infect.* 2001; 49: 304-305. doi: 10.1053/jhin.2001.1082.
- [13] Boekel P, Blackshaw R, Van Bavel D, Riazi A, Hau R. Sterile stockinette in orthopaedic surgery: a possible pathway for infection. *ANZ J Surg.* 2012; 82: 838-843. doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06208.x.
- [14] Marvil SC, Tiedeken NC, Hampton DM, Kwok SCM, Samuel SP, Sweitzer BA. Stockinette application over a non-prepped foot risks proximal contamination. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1819-1822. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.031.

Gilberto Lara Cotacio, Lucian Bogdan Solomon, Yolandi Starczak, Gerald J. Akins, Ianiv Klaber

问题 6: 肢体消毒从手术区域、肢体近端或肢体远端开始,是否影响 SSI/PJI 发生率?

建议: 尽管缺乏相关证据支持,但我们建议从手术切口区域开始消毒,逐渐向外周延伸。总体原则是消毒应从相对洁净区域扩展到相对污染区域。在存在窦道的病例中,窦道周围的皮肤应在最后进行消毒。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 95%;反对: 3%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

术前皮肤准备是诸多减少术后感染预防措施中的一步^[1]。当下,许多机构已经证实了不同操作技术以及不同的消毒剂的作用效果。皮肤准备包括使用消毒剂将术区及周围皮肤进行消毒,最常用的消毒剂是以酒精为溶剂的氯己定或聚维酮碘溶液^[2]。

消毒过程需要机械作用(摩擦)以去除死皮以及术区皮肤表面的细菌,进而减少活跃细菌的总数量。

尽管缺乏研究支持,但综述及指南推荐手术消毒从切口区域开始,直接向外周延伸^[3-5]。有些指南推荐从内向外画圈的方式进行消毒。消毒范围通常起于相对洁净区域向相对污区域扩展,如足、腹股沟或包裹止血带的非无菌单^[4,6,7]。消毒必须包括整个皮肤表面(例如,在膝关节完全屈曲以及完全伸直时进行消毒,才能够完全覆盖手术区域的皮肤)^[8]。

目前并无指南明确建议消毒时摩擦量(无菌器械及消毒液浸泡的纱布对皮肤产生的摩擦力)以及每个消毒区域的用量及消毒方向。然而,需明确消毒溶液在术区皮肤表面产生最大杀灭微生物作用的起效时间^[9]。不同消毒剂的作用时间不同,需按照生产厂家指导进行^[10]。

以上论点并无研究文献支持,但我们仍建议重视手术

区域的皮肤准备。消毒应从手术切口区域开始,然后直接扩散至外周。应避免消毒纱布与可能将细菌转运至手术区域的相对污染区域进行直接接触。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Cavanaugh PK, Diaz-Ledezma C. Periprosthetic knee infection: ten strategies that work. *Knee Surg Relat Res.* 2013; 25: 155-164. doi: 10.5792/ksrr.2013.25.4.155.
- [2] O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2002; 30: 476-489. doi: 10.1067/mic.2002.129427.
- [3] AORN. Guideline at a glance: skin antisepsis. *AORN J.* 2016; 104: 273-276. doi: 10.1016/S0001-2092(16)30508-7.
- [4] Spruce L. Back to basics: surgical skin antisepsis. *AORN J.* 2016; 103: 95-103. doi: 10.1016/j.aorn.2015.11.002.
- [5] Murkin CE. Pre-operative antiseptic skin preparation. *Br J Nurs.* 2015; 18: 665-669. doi: 10.12968/bjon.2009.18.11.42718.
- [6] Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, El Bitar Y, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95:e50. doi: 10.2106/JBJS.L.00596.
- [7] Dumville JC, Mcfarlane E, Edwards P, Lipp A, Holmes A, Liu Z. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2017. doi: 10.1002/14651858.CD003949.pub4.
- [8] Knoll PA, Browne JA. Prepping the knee in maximal flexion; getting into every nook, cranny, and fold. *Arthroplast Today.* 2016; 3: 99-103. doi: 10.1016/j.artd.2016.08.004.
- [9] Echols K, Graves M, LeBlanc KG, Marzolf S, Yount A. Role of antiseptics in the prevention of surgical site infections. *Dermatol Surg.* 2015; 41: 667-676. doi: 10.1097/DSS.0000000000000375.
- [10] Cowperthwaite L, Holm RL. Guideline implementation: Preoperative patient skin antisepsis. *AORN J.* 2015; 101: 71-80. doi: 10.1016/j.aorn.2014.11.009.

问题 7: 骨科手术患者使用一次性无菌单或非一次性无菌单,是否影响 SSI/PJI?

建议: 未知。非骨科手术的数据提示,一次性无菌单可阻止细菌转移,减少 SSI。无论使用一次性无菌单还是非一次性无菌单,都应使用非渗透性阻隔材料。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 3%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

外科铺单术是预防术区污染的一道重要防线,其作用在于将手术区域与污染区域隔绝开。可重复使用的无菌单由编织材料构成,经历烫熨、灭菌等多个工序。相比之下,一次性无菌单通常由非编织材料构成,手术结束后直接丢弃处理。无菌单的物理性质以及术中情况会影响细菌在无菌单的穿透性。例如,无菌单被生理盐水或血液浸湿后,细菌的穿透性明显增加^[1,2]。一次性无菌单即使在生理盐水浸湿的情况下也会降低细菌的穿透性,然而,细菌穿透性降低并不代表 SSI/PJI 的风险降低^[3,4]。

我们从 Pubmed、Medline、Web of Science、Embase、Google 学术、Cochrane 图书馆等数据库中搜寻所有英文文献,进行系统综述,将期刊文献、会议论文等全部纳入。遗憾的是,此话题并没有专门针对骨科手术方面的研究。

普外科、心脏外科进行的一系列随机对照试验提示,使用一次性或非一次性无菌单并不会影响术后感染率^[5,6]。然而,一项在 102 例乳房重建手术患者中的前瞻性随机试验显示,使用一次性无菌单的患者术后 30 天内

感染率显著低于非一次性无菌单病例(0 vs. 12%)^[7]。这一话题相关的文献目前证据不足,也没有涉及骨科手术或脊柱手术的报道。未来需要更多在此领域的相关研究。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Blom AW, Gozzard C, Heal J, Bowker K, Estela CM. Bacterial strike-through of re-usable surgical drapes: the effect of different wetting agents. *J Hosp Infect.* 2002; 52: 52 - 55.
- [2] Laufman H, Sigal JD, Edberg SC. Moist bacterial strike-through of surgical materials; confirmatory tests. *Ann Surg.* 1979; 189: 68 - 74.
- [3] Blom AW, Estela C, Bowker K, MacGowan A, Hardy JR. The passage of bacteria through surgical drapes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000; 82: 405 - 407.
- [4] Blom AW, Barnett A, Ajitsaria P, Noel A, Estela CM. Resistance of disposable drapes to bacterial penetration. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2007; 15: 267 - 269.
- [5] Bellchambers J, Harris JM, Cullinan P, Gaya H, Pepper JR. A prospective study of wound infection in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1999; 15: 45 - 50.
- [6] Garibaldi RA, Maglio S, Lerer T, Becker D, Lyons R. Comparison of nonwoven and woven gown and drape fabric to prevent intraoperative wound contamination and postoperative infection. *Am J Surg.* 1986; 152: 505 - 509.
- [7] Showalter BM, Crantford JC, Russell GB, Marks MW, DeFranzo AJ, Thompson JT, et al. The effect of reusable versus disposable draping material on infection rates in implant-based breast reconstruction: a prospective randomized trial. *Ann Plast Surg.* 2014; 72: S165 - S169.



Timothy L. Tan, Kirill Gromov, Soeren Overgaard

问题 8: 使用切口薄膜手术巾能否减少 SSI/PJI? 不同切口薄膜手术巾之间有差别吗?

建议: 有证据提示,无菌薄膜手术巾可以减少手术区域细菌菌落数量。尽管切口细菌定植可导致 SSI 或 PJI,目前并无文献研究薄膜手术巾的使用是否与术后感染相关。许多外科医生仍然愿意使用切口薄膜手术巾将清洁区域与周围污染区域进行物理隔离,并防止无菌手术巾在手术过程中发生移动。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 89%;反对: 5%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

手术切口薄膜手术巾是一种应用于手术切口皮肤的黏性材料,用于减少手术区域的宿主菌落聚集,以避免术后伤口感染。需区别抗菌物质覆盖薄膜手术巾以及非抗菌物质覆盖薄膜手术巾,因为抗菌剂的使用会影响切口污染率以及菌落聚集。遗憾的是,已发表文献、大部分系统综述、WHO 以及围术期注册手术护士协会 (Association

of Perioperative Registered Nurses, AORN) 并没有阐述两者的疗效区别。薄膜手术巾具有黏性的屏障,且通常含有碘等抗菌物质,在切开伤口之前使用,缝合时或缝合后去除^[1-3]。这项操作的原理是在常规消毒的基础上将薄膜手术巾覆盖于手术切口处,作为一道物理屏障来阻断细菌在手术区域的菌落聚集,可能导致术后切口区域感染或假体周围感染率下降。然而需注意,不推荐将切口薄膜手术巾替代皮肤消毒及其他准备措施^[4]。

尽管很多医生常规应用切口薄膜手术巾,但目前并没有足够研究证据支持切口薄膜手术巾能够真正减少 PJI 或 SSI,有些机构并不建议常规使用。WHO 近期发布的 SSI 预防指南中,并没有发现任何使用切口薄膜手术巾能够减少术后感染的证据,但上述研究并没有特殊针对骨科手术^[5,6]。

有研究指出,抗菌物质覆盖的薄膜手术巾可抑制细菌菌落聚集。Rezapoor 等通过随机研究 101 例保髌手术的患者,发现 12% 使用碘覆盖薄膜手术巾的切口以及 27.4% 无薄膜手术巾覆盖的切口细菌培养阳性^[7]。不仅如此,未使用薄膜手术巾的患者在皮肤缝合以及手术所有时间点都显示有更多的细菌存在,表现出更明显的细菌表现 (bacteria present)。另外, Fairclough 等研究了 122 例进行髌部骨折急诊手术的患者,实验组术前 24 小时使用碘伏薄膜手术巾,相对不使用薄膜手术巾的对照组,伤口污染率由 15% 降到了 1.6%^[8]。相比之下,一些研究则发现,使用薄膜手术巾并不会影响细菌污染率。Chiu 等对 120 例髌部骨折患者进行随机对照研究,发现使用塑料薄膜手术巾或不使用薄膜手术巾患者之间伤口污染率无差异^[9]。一项心脏外科的随机对照研究指出,使用薄膜手术巾的患者更早发生细菌污染,且程度更严重^[10]。

尽管有些非骨科领域文献提出抗菌物质覆盖薄膜手术巾能够减少细菌污染,但并没有证据显示薄膜手术巾能够显著降低感染率。这可能由于 PJI 以及 SSI 相对罕见,导致上述大部分研究缺乏效力。Webster 等近期发表的一篇 Cochrane 综述,纳入了 3 082 名患者,发现使用塑料薄膜手术巾的患者 SSI 发生率显著高于不使用薄膜手术

巾的患者 ($P=0.03$)^[1]。然而,使用碘伏薄膜手术巾时,两者没有差异 ($OR 1.03, 95\%CI 0.06\sim 1.55, P=0.89$)。

由于目前尚无相关临床报道,仍需更多研究以评估碘薄膜手术巾在髌、膝关节置换术中的预防感染效果。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Webster J, Alghamdi A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015; CD006353.
- [2] Milandt N, Nymark T, Jørn Kolmos H, Emmeluth C, Overgaard S. Iodine-impregnated incision drape and bacterial recolonization in simulated total knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 2016; 87: 380 - 385. doi: 10.1080/17453674.2016.1180577.
- [3] Alijanipour P, Karam J, Llinás A, Vince KG, Zalavras C, Austin M, et al. Operative environment. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 49 - 64. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.031.
- [4] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B: 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301 - 620X.95B11.33135.
- [5] Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: e288 - 303. doi: 10.1016/S1473 - 3099(16)30402 - 9.
- [6] World Health Organization. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>. Accessed November 19, 2017.
- [7] Rezapoor M, Tan TL, Maltenfort MG, Parvizi J. Incise draping reduces the rate of contamination of the surgical site during hip surgery: a prospective, randomized trial. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1891 - 1895. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.013.
- [8] Fairclough JA, Johnson D, Mackie I. The prevention of wound contamination by skin organisms by the pre-operative application of an iodophor impregnated plastic adhesive drape. *J Int Med Res.* 1986; 14: 105 - 109. doi: 10.1177/030006058601400210.
- [9] Chiu KY, Lau SK, Fung B, Ng KH, Chow SP. Plastic adhesive drapes and wound infection after hip fracture surgery. *Aust N Z J Surg.* 1993; 63: 798 - 801. doi: 10.1111/j.1445 - 2197.1993.tb00343.x.
- [10] Falk-Brynhildsen K, Söderquist B, Friberg O, Nilsson UG. Bacterial recolonization of the skin and wound contamination during cardiac surgery: a randomized controlled trial of the use of plastic adhesive drape compared with bare skin. *J Hosp Infect.* 2013; 84: 151 - 158. doi: 10.1016/j.jhin.2013.02.011.

Anil Gambhir, Gustavo Sayago, Arjun Saxena

问题 9: 骨科手术中,在踝关节及下肢范围使用布或不透水弹力袜是否影响 SSI 或 PJI 发生率?

建议: 目前缺乏依据,我们建议在所有非消毒部位皮肤覆盖弹力袜,预防对术野的潜在污染。手术过程中,不透水弹力袜的抗浸湿性更强。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 赞同: 89%; 反对: 5%; 弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

细菌可通过空气传播或患者皮肤天然菌群的直接接触传播。皮肤菌群是常见的感染源,因此术前在手术室对皮肤进行消毒准备具有重要意义。常见的污染源是足部。不透水弹力袜形成一道不可穿透的屏障,保护术区皮肤不受细菌污染。这点尤为重要,因为髌、膝关节手术的术者及助手经常在手术过程中持握、移动患者的足部。

弹力袜由非编织材料构成,仅有一种设计用途。非编织无菌单的作用效果已被证实^[1]。弹力袜(棉制或不透水

材料)最初用于将足部微生物与手术区隔离,以及将下肢环形包裹,包括腘窝范围。目前尚无随机对照研究证实弹力袜是否能够真正减少浅表感染或深部感染。

另一个问题在于戴上弹力袜之前,足部是否需要消毒。2012 年,Boekel 等进行一项志愿者试验研究,应用将荧光紫外线粉作为污染标记物,对比膝关节以下使用弹力袜以及膝关节上方使用弹力袜病例的术区细菌污染情况。所有志愿者足部未消毒,仅手术区域无菌。研究发现,膝关节上方使用弹力袜组有 71.8% 发生荧光粉扩散。该研究最重要的结论是,弹力袜应联合足部消毒应用^[2]。

上述研究结果在 2014 年被 Marvil 等进一步证实,研究者将非致病性大肠埃希菌应用于尸体足,对比弹力袜在使用氯己定消毒以及未消毒情况的下灭菌效果,弹力袜佩戴在大腿中段,检测足、踝、踝上 12 cm、24 cm、36 cm 等区域的细菌污染情况。在未消毒组,踝关节上方 24 cm 处污染显著增加;而在消毒组,所有部位都未检测到污染。相对上一研究,此研究的优势在于选用了非致病性微生物而非荧光粉,后者可能具备不同的黏附特性^[3]。

Ratto 等在 2016 年发表的综述质疑了无菌性弹力袜在预防 PJI 中起到的作用^[4]。作者进一步指出术前、术中以及术后诸多混杂因素,这些因素可能会对伤口深部感染造成更大的影响。2014 年, Makki 等进行一项关于手套污染的研究,发现在消毒、铺单、助手在抬举消毒完毕、佩戴好无菌弹力袜的足部的过程中,无一例手套污染^[5]。相比

之下,铺单过程本身会导致最大可能性的污染,特别是髌关节手术中。因此从另一方面考虑,相比在消毒完毕的足部使用何种弹力袜,铺单过程本身或许更值得关注。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Blom A, Estela C, Bowker K, MacGowan A, Hardy JR. The passage of bacteria through surgical drapes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000; 82(6): 405-407.
- [2] Boeckel P, Blackshaw R, Van Bavel D, Riazi A, Hau R. Sterile stockinette in orthopaedic surgery: a possible pathway for infection. *ANZ J Surg.* 2012; 82(11): 838-843.
- [3] Marvil SC, Tiedeken NC, Hampton DM, Kwok SC, Samuel SP, Sweitzer BA. Stockinette application over a non-prepped foot risks proximal contamination. *J Arthroplasty.* 2014; 29(9): 1819-1822.
- [4] Ratto N, Arrigoni C, Rosso F, Bruzzone M, Dettoni F, Bonasia DE, Rossi R. Total knee arthroplasty and infection: how surgeons can reduce the risks. *EFORT Open Rev.* 2017; 1(9): 339-344.
- [5] Makki D, Deierl K, Pandit A, Trakru S. A Prospective study on the risk of glove fingertip contamination during draping in joint replacement surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014; 96: 434-436.

1.10 手术室(麻醉)

Andrew Fleischman, Gabriel Makar, Stavros G. Memtsoudis, Ellen M. Soffin

问题 1: 麻醉方式(全身麻醉或者半身麻醉)是否影响发生 PJI/SSI 的风险?

建议: 与全身麻醉(general anesthesia, GA)相比,半身麻醉(neuraxial anesthesia, NA)或能降低关节置换术后 PJI 或 SSI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 76%; 反对: 12%; 弃权: 12%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

麻醉技术可能是影响 THA 或 TKA 后感染发生的一个可调节的危险因素^[1]。有 16 项观察性研究^[1-16]和两项系统回顾^[17-18]研究了麻醉方式与关节置换术后 SSI 风险之间的相关性。其中 9 项研究认为 NA 可减少 THA 术后^[2-3]和 TKA 术后^[4-6]或髌/膝关节置换术后^[1,7-9] SSI 发生率。最早的一项回顾性研究基于中国台湾地区数据库中的 3 081 例病例,发现 NA 是感染发生的保护因素^[1]。另有 3 项研究利用美国外科医师学会国家外科质量改进计划(American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, ACS-NSQIP)的数据库,大样本调查结果显示 GA 患者的伤口感染率和总并发症发生率高于 NA^[3-5]。另外 4 项大样本研究对医疗机构^[6]、医疗集团^[7-8]或监管部门^[9]的数据进行了抽样,结果显示半身麻醉下关节置换术后 SSI 发生率更低。一项跨度 30 年的髌关节术后 SSI 危险因素的前瞻性研究发现麻醉方式的选择对 SSI 发生无影响^[10],但半身麻醉可减少输血

率,而避免输血可减少 SSI 发生。

7 项针对 THA^[10-11]、双侧 TKA^[12]以及 THA 和 TKA^[13-16]患者队列的观察性研究显示,麻醉方式的选择对术后 SSI 发生无影响。然而,其中 2 项研究发现,与全身麻醉相比,半身麻醉可减少包括 SSI、败血症、尿路感染、肺炎在内的系统性感染^[11-12]。一项初次置换及翻修的病例对照研究发现不同麻醉方式对 SSI 发生无显著影响^[14]。剩下 6 项基于 ACS-NSQIP^[11]、监管部门^[12,16]、关节登记系统^[15]或医疗机构^[10,13]数据库的研究发现麻醉方式的选择对 SSI 发生无显著影响。

还有两篇系统性回顾^[17-18](其中一篇是 meta 分析)提及此问题。结果仍具争议,其中一篇认为 GA 是 SSI 的危险因素^[18],另一篇认为不同麻醉方式对关节置换术后 SSI 发生率无影响^[17]。值得注意的是,后者纳入的研究数是前者的一半。

总体来说,研究关节置换术后 SSI 的大多数研究是回顾性的,或者采用的是大的数据库中前瞻性收集的数据。然而,基于个体研究质量评估,这些研究的总体质量是中

等偏上水平。证据既有指向 NA 在预防感染方面优于 GA 的,也有认为不存在差异的。由于缺乏 GA 在预防感染方面优于 NA 的证据,以及现有的大量支持 NA 优于 GA 的数据,我们强烈建议,尽可能选择 NA 作为全髋/全膝关节置换手术的麻醉方式。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Chang CC, Lin HC, Lin HW, Lin HC. Anesthetic management and surgical site infections in total hip or knee replacement: a population-based study. *Anesthesiology*. 2010; 113: 279-284.
- [2] Hamilton H, Jamieson J. Deep infection in total hip arthroplasty. *Can J Surg*. 2008; 51: 111-117.
- [3] Helwani MA, Avidan MS, Ben Abdallah A, et al. Effects of regional versus general anesthesia on outcomes after total hip arthroplasty: a retrospective propensity-matched cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 186-193.
- [4] Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Schweizer ML, Callaghan JJ. The incidence of and risk factors for 30-day surgical site infections following primary and revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 47-50.
- [5] Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher LA, Neuman MD. Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2013; 117: 1010-1016.
- [6] Park YB, Chae WS, Park SH, Yu JS, Lee SG, Yim SJ. Comparison of short-term complications of general and spinal anesthesia for primary unilateral total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29: 96-103.
- [7] Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 970-986.
- [8] Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, Mazumdar, Sharrock NE. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology*. 2013; 118: 1046-1058.
- [9] Song KH, Kim ES, Kim YK, et al. Differences in the risk factors for surgical site infection between total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in the Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 1086-1093.
- [10] Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop*. 2010; 81: 542-547.
- [11] Basques BA, Toy JO, Bohl DD, Golinvaux NS, Grauer JN. General compared with spinal anesthesia for total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 455-461.
- [12] Stundner O, Chiu YL, Sun X, et al. Comparative perioperative outcomes associated with neuraxial versus general anesthesia for simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2012; 37: 638-644.
- [13] Curry CS, Smith KA, Allyn JW. Evaluation of anesthetic technique on surgical site infections (SSIs) at a single institution. *J Clin Anesth*. 2014; 26: 601-605.
- [14] Kopp SL, Berbari EF, Osmon DR, et al. The impact of anesthetic management on surgical site infections in patients undergoing total knee or total hip arthroplasty. *Anesth Analg*. 2015; 121: 1215-1221.
- [15] Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 775-782.
- [16] Poultsides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu YL, Sculco TP, Memtsoudis SG. In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty — incidence and risk factors. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 385-389.
- [17] Johnson RL, Kopp SL, Burkle CM et al. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth*. 2016; 116: 163-176.
- [18] Zorrilla-Vaca A, Grant MC, Mathur V, Li J, Wu CL. The impact of neuraxial versus general anesthesia on the incidence of postoperative surgical site infections following knee or hip arthroplasty. A meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2016; 41: 555-563.

Andrew Fleischman, Stavros G. Memtsoudis, Gabriel Makar, Ellen M. Soffin

问题 2: NA 是否可应用于骨科感染患者?

建议: 可以。骨科术后感染患者接受 NA 引起的脑膜炎、硬膜外脓肿或脊椎骨髓炎等中枢神经系统感染性并发症极为罕见。而 NA 的潜在益处大于其可能的风险。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 91%; 反对: 3%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

关节手术中应用 NA 与 GA 相比的优势包括更少的心肺系统并发症、更少的 SSI 发生率、更少的静脉血栓形成以及更低的病死率^[1]。然而一些外科医生以及麻醉医生想当然地认为急性感染由于存在向椎管播散的风险, 认为这是 NA 的一项禁忌证。这些担忧源于一些患者在脊髓或硬膜外麻醉时发生的细菌性脑膜炎、硬膜外脓肿或脊椎骨髓炎的病例报告^[2,3]。在 1919 年时一项来自军队的病例报告研究发现在 6 例败血症患者中, 5 例在常规腰椎穿刺后继发脑膜炎^[4]。在 1 089 例菌血症患者中, 2.1% 接受过腰椎穿刺的患者、0.8% 未接受腰椎穿刺的患者发生了脑膜炎^[5]。另一项研究, 在肺炎球菌败血症儿童中, 行腰椎穿刺后有 27% 的患儿发生了脑膜炎, 与之相比, 未行腰椎穿刺的肺炎球菌败血症患儿中有 22% 发生了脑膜

炎^[6]。菌血症本身是发生脑膜炎的危险因素, 而需要进行腰椎穿刺检查的患者本身就是发生脑膜炎风险最高的人群。在无活动性感染源的患者中, 中枢系统感染发生率只有 0.04%^[7-9]。

在接受椎管内麻醉的骨科感染手术患者中进行的一些大样本研究, 为该麻醉方式的安全性提供了中等到高质量的支持性证据。在 474 位感染假体取出术中应用椎管内麻醉的患者中, 无一例发生硬膜外脓肿或脑膜炎^[10]。在一项 764 例 PJI 术中应用椎管内麻醉的研究中, 只有一例患者发生硬膜外脓肿, 无一例发生脑膜炎^[11]。

还有一些非骨科来源的证据。在两项回顾性研究中, 分别有 531 名和 319 名女性绒毛膜羊膜炎患者术中行椎管内麻醉, 无一例发生硬膜外脓肿或脑膜炎^[12,13]。与此相似, 因脓胸行开胸手术后行硬膜外镇痛的 46 名儿童, 无一例出现感染性中枢神经系统并发症^[14]。

尽管没有相关的随机对照研究来比较关节感染患者应用 NA 和 GA 的安全性,上述的证据说明,不应把骨科相关感染作为 NA 的禁忌证。

(周一新·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Memtsoudis SG, Sun X, Chiu Y-L, Stundner O, Liu SS, Banerjee S, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology*. 2013; 118: 1046 - 1058. doi: 10.1097/ALN.0b013e318286061d.
- [2] Alpentaki K, Papoutsidakis A, Katonis P, Hadjipavlou A. Vertebral osteomyelitis, epidural and psoas abscess after epidural catheter use. *Acta Orthop Belg*. 2007; 73: 670 - 673.
- [3] Halaby T, Leyssius A, Veneman T. Fatal bacterial meningitis after spinal anaesthesia. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39: 280 - 283.
- [4] Wegeforth P, Latham JR. Lumbar puncture as a factor in the causation of meningitis. *Am J Med Sci*. 1919; 158: 183 - 202.
- [5] Eng RH, Seligman SJ. Lumbar puncture-induced meningitis. *JAMA*. 1981; 245: 1456 - 1459.
- [6] Pray LG. Lumbar puncture as a factor in the pathogenesis of meningitis. *Am J Dis Child*. 1941; 62: 295 - 308.
- [7] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990 - 1999. *Anesthesiology*. 2004; 101: 950 - 959.
- [8] Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997; 87: 479 - 486.
- [9] Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, Schroeder DR, Besse JA. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics; central nervous system complications. *Perioperative Outcomes Group. Anesth Analg*. 1997; 84: 578 - 584.
- [10] Gritsenko K, Marcello D, Liguori GA, Jules-Elysée K, Memtsoudis SG. Meningitis or epidural abscesses after neuraxial block for removal of infected hip or knee prostheses. *Br J Anaesth*. 2012; 108: 485 - 490. doi: 10.1093/bja/aer416.
- [11] Rasouli MR, Cavanaugh PK, Restrepo C, Ceylan HH, Ceylan HH, Maltenfort MG, et al. Is neuraxial anesthesia safe in patients undergoing surgery for treatment of periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 1472 - 1477. doi: 10.1007/s11999-015-4175-3.
- [12] Goodman EJ, DeHorta E, Taguian JM. Safety of spinal and epidural anesthesia in parturients with chorioamnionitis. *Reg Anesth*. 1996; 21: 436 - 441.
- [13] Bader AM, Gilbertson L, Kirz L, Datta S. Regional anesthesia in women with chorioamnionitis. *Reg Anesth*. 1992; 17: 84 - 86.
- [14] Kotzé A, Hinton W, Crabbe DC, Carrigan BJ. Audit of epidural analgesia in children undergoing thoracotomy for decortication of empyema. *Br J Anaesth*. 2007; 98: 662 - 666. doi: 10.1093/bja/aem065.

Mustafa Citak, Yutaka Inaba, Ismet Gavrankapetanović, Hussein Abdelaziz

问题 3: 急性骨骼肌肉系统感染的患者应用 NA 是否安全?

建议: 安全。非败血症 PJI 患者应用 NA 是安全的。而败血症患者以及其他活动性骨骼肌肉系统感染患者应用 NA 是否安全的证据有限。

证据等级: 中等强度。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 3%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

骨科手术可以选择应用 GA 或 NA。在下肢大手术中, NA 与 GA 相比,除了可减少患者对镇静剂或阿片类药物的需求外,还可减少术后并发症以及减少住院时间^[1-4]。NA 还可通过减少手术时间、改善组织氧代谢、改善维持体温的能力,来减少 TKA 术后 SSI 的发生^[5]。

尽管有众多益处, NA 存在严重的感染性、循环或神经系统并发症的风险,尽管这些并发症的发生率极低。感染性并发症可造成灾难性的残疾和死亡,例如脓肿、脑膜炎、瘫痪或死亡^[6],其发生率为 0.05% ~ 0.001%^[6]。Plumberger 等统计了 10 万例 TJA 应用椎管内麻醉的患者,发现仅有 8 例患者出现硬膜外血肿,发生率仅有 0.007%^[7]。

之前就已存在的败血症或菌血症是椎管内麻醉后发生脑膜炎、硬膜外脓肿的一项危险因素^[8-10]。在最近的一项回顾性研究中,101 例腰椎硬膜外脓肿的患者中,菌血症是最常见的明确病因(26%)^[11]。美国麻醉医师协会特别工作组在 2017 年的一项临床指导建议中称,菌血症仅是椎管内麻醉的相对禁忌证,还应考虑患者不断变化的内科情况。采取椎管内麻醉取决于患者个体情况,这类患者在术前应使用预防性抗生素^[8]。

患有局灶性感染的患者应用椎管内麻醉的安全性已经得到了文献的支持^[12-16]。Goodman 等研究了 531 位绒毛膜羊膜炎患者术中应用椎管内麻醉的安全性,无一例患者发生感染性并发症^[12]。关于脊柱感染与 NA, Gessler 等研究证明硬膜外镇痛可应用于椎间盘炎术后患者^[16]。

据我们所知,与急性骨骼肌肉感染患者术中应用椎管内麻醉是否安全这一问题直接相关的论著仅有 2 篇^[13,15]。Gritsenko 等回顾研究了 474 位在假体取出术中应用椎管内麻醉的 PJI 患者^[13]。在该研究队列中,4.2% 有菌血症,88% 患者术中培养阳性,无一例患者出现硬膜外脓肿或脑膜炎,但有一例患者出现了腰大肌脓肿。作者建议在术后不要进行硬膜外置管。Rasouli 等研究了 539 例 PJI 翻修患者^[15],共有 134 位患者接受了椎管内麻醉,143 位患者接受了 GA,260 位患者接受 GA 联合椎管内麻醉,无一例发生脑膜炎,但有一例患者在椎管内麻醉后发生了硬膜外脓肿。值得注意的是,这位患者在 42 天内做了 6 次翻修手术,2 次在椎管内麻醉下,4 次在 GA 下。另外,该患者的硬膜外脓肿的诊断是在最后一次术后 36 天得出的。脓肿引流后患者痊愈出院。作者因此得出结论,PJI 患者椎管内麻醉后发生中枢神经系统感染是十分罕见的,椎管内麻醉用于 PJI 患者术中麻醉是安全的^[15]。

根据 Gritsenko 等和 Rasouli 等的研究结果,椎管内麻

醉用于 PJI 翻修术中麻醉是安全的^[13,15]。根据 PJI^[13,15]、脊柱^[16]和产科^[12]相关文献的结论,椎管内麻醉在其他活动性肌肉骨骼感染病例中可能是安全的,但没有足够的证据证明这一特定问题。应该根据患者的当前状态和合并的基础疾病,个体化确定哪种麻醉技术更适用。此外,对于败血症患者应格外小心。在这一决策过程当中,还必须考虑椎管内麻醉的众多潜在优势。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Johnson RL, Kopp SL, Burkle CM, Duncan CM, et al. Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. *Br J Anaesth.* 2016; 116: 163 - 176.
- [2] Memtsoudis SG, Sun X, Chiu YL, Stundner O, et al. Perioperative comparative effectiveness of anesthetic technique in orthopedic patients. *Anesthesiology.* 2013; 118: 1046 - 1058.
- [3] Perlas A, Chan VW, Beattie S. Anesthesia technique and mortality after total hip or knee arthroplasty: a retrospective, propensity score-matched cohort study. *Anesthesiology.* 2016; 125: 724 - 731.
- [4] Smith LM, Cozowicz C, Uda Y, Memtsoudis SG, et al. Neuraxial and combined neuraxial/general anesthesia compared to general anesthesia for major truncal and lower limb surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2017; 125: 1931 - 1945.
- [5] Zorrilla-Vaca A, Grant MC, Mathur V, Li J, et al. The impact of neuraxial versus general anesthesia on the incidence of postoperative surgical site infections following knee or hip arthroplasty: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2016; 41: 555 - 563.
- [6] Hebl JR, Neal JM. Infectious complications: a new practice advisory. *Reg Anesth Pain Med.* 2006; 31: 289 - 290.
- [7] Pumberger M, Memtsoudis SG, Stundner O, Herzog R, et al. An analysis of the safety of epidural and spinal neuraxial anesthesia in more than 100,000 consecutive major lower extremity joint replacements. *Reg Anesth Pain Med.* 2013; 38: 515 - 519.
- [8] Practice advisory for the prevention, diagnosis, and management of infectious complications associated with neuraxial techniques: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology.* 2017; 126: 585 - 601.
- [9] Reynolds F. Infection as a complication of neuraxial blockade. *Int J Obstet Anesth.* 2005; 14: 183 - 188.
- [10] Sielenkamper AW, Van Aken H. Epidural analgesia in sepsis: too early to judge a new concept. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1987 - 1989.
- [11] Vakili M, Crum-Cianflone NF. Spinal epidural abscess; a series of 101 cases. *Am J Med.* 2017; 130: 1458 - 1463.
- [12] Goodman EJ, DeHorta E, Taguian JM. Safety of spinal and epidural anesthesia in parturients with chorioamnionitis. *Reg Anesth.* 1996; 21: 436 - 441.
- [13] Gritsenko K, Marcello D, Liguori GA, Jules-Elysee K, et al. Meningitis or epidural abscesses after neuraxial block for removal of infected hip or knee prostheses. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 485 - 490.
- [14] Jakobsen KB, Christensen MK, Carlsson PS. Extradural anaesthesia for repeated surgical treatment in the presence of infection. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 536 - 540.
- [15] Rasouli MR, Cavanaugh PK, Restrepo C, Ceylan HH, et al. Is neuraxial anesthesia safe in patients undergoing surgery for treatment of periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 1472 - 1477.
- [16] Gessler F, Mutlak H, Tizi K, Senft C, et al. Postoperative patient-controlled epidural analgesia in patients with spondylodiscitis and posterior spinal fusion surgery. *J Neurosurg Spine.* 2016; 24: 965 - 970.

1.11 手术室(人员)

Eleftherios Tsiridis, Daniel Del Gaizo, Eustathios Kenanidis, Christos Topalis

问题 1: 手术室内人员数量是否会影响 SSI/PJI 的发生率? 如果影响,应采取何种方法减少手术室中的人流?

建议: 是的。TJA 时手术室内人员数量及开门次数与手术室内空气中微粒数目相关。手术室内空气微粒增多可能导致后续 PJI。因此,手术室内人流量应降到最低。应当实施以下列出的多种策略,以降低骨科手术时手术室内的人流。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 98%;反对: 2%;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

据报道,手术室内的人员数量及开门次数会破坏层流^[1-4],因此影响手术室内的空气质量。尽管尚没有高等级证据的研究将手术室内人流量与 PJI 的发生直接相连。由于引起 PJI 有多种因素,并且 PJI 发生率低,故需要巨大的研究人群以直接评价手术室人流量对于 PJI 的影响,这在技术上存在困难。

对于手术室内空气质量最好的监测方法尚没有共识^[5-9]。尽管与微生物取样相比,粒子计数要求更低,且更标准化,然而获得的信息并不直接。此外,空气微粒计数并不能准确预测手术室空气的微生物污染^[10]。

手术室内人员数量及开门次数已证实是手术室内空

气中微粒数目增加的主要来源^[5,11,12]。一些观察性研究显示,人员数量、开门次数与手术室内雾化粒子的数目成正比相关^[3,11,13,14]。Ritter 等^[15]报道,相比于无人的手术室,当存在 5 名或更多人员时,细菌计数增加了 34 倍。

开门可能通过两种机制导致污染率增加。首先,手术室开门与手术过程中手术室内的人员数量相关^[16]。其次,开门在两个空间中形成了湍流,并扰乱了手术室的正压层流,这可能导致空气中细菌及微粒快速传播到手术区域^[1,13,17,18]。Andersson 等^[14]报道在骨科手术中,人流率和空气细菌计数呈正相关。他们还发现手术室内存在的人员数量与细菌计数直接相关。Quraishi 等^[19]证明手术室内人员的活动水平和进入无菌区域的细菌沉降直接相关。此外,Lynch 等^[20]发现开门次数和手术室内的人员数量呈

指数关系。在他们的研究中,大部分开门的主要原因是请求询问信息。

几项研究已经评估了择期关节置换术中开门的发生率和原因^[8,18,20-22]。据报道,初次手术的开门频率为0.19~0.65次/分,翻修手术的频率为0.84次/分^[3,18,20,21]。在切开前^[18]或缝合后^[10],开门的比例最高。大部分人流量由巡回护士组成,其次是内植物厂家代表,然后是麻醉医生和骨科医生^[18,20,21]。开门最常报道的单一原因是获得补给,同时收集和传递信息。手术过程中因刷手的进出、工作人员轮流休息、在走廊内与同事交谈、与护理和麻醉人员协作也被报道是开门的原因^[18,21]。值得注意的是,在不同的研究中,无正当理由的人流进出比率相当高^[8,18]。

一些实验性、观察性及模拟性研究已经评估了手术室人流量对于手术室环境的影响^[4,13,23-26]。Mears等^[23]确定在191例TJA中有77例,开门破坏了手术室的正压,使气流从走廊流入手术室。手术室正压的损失是一个一过性的现象,然而用于增压恢复的时间尚不清楚。与之相反,Weiser等^[4]报道在任何单次开门过程中,正压没有减弱,然而他们发现当两个门同时打开时,外部污染的空气可以进入手术室。在他们的研究中,开门后手术室压力恢复需要大约15秒。他们认为手术室污染更可能是由于进入手术室的人员导致的,而非开门。此外,Rezapoor等^[25]证明层流对于人员数量及开门的负面影响有保护作用。Smith等^[13]也表明手术时手术室内无菌盆中培养板上的细菌菌落形成单位量与开门及层流功能呈显著负相关。

PJI的增加趋势与手术室高人流量相关^[2,11,17,27]。Pryor等^[27]报道进入手术室总人数和感染率呈正相关,然而并不显著。在2864例手术患者中,当少于9个不同的人进入手术室时,感染率为1.52%,而超过17个不同的人进入手术室时,感染率为6.27%。横断面观察性研究评估了控制手术室人流及人员数量的保护性措施对于减少PJI的效果^[1,8,18,28]。Knobben等^[28]观察到手术室中系统性及行为性措施,包括限制手术室内不必要的活动及人员,可显著减少伤口渗出及浅表PJI的发生率,并可以非显著地减少深部PJI。然而,确定每个措施对于最终结果的影响是困难的。

目前已提出很多策略以减少手术室人流及手术室环境的污染。这些包括:①限制骨科手术时出现的人员数量,应将参观者、住院医师、研究人员、供应商减少到最少^[3,18]。②将常用器械存放在手术室中。③对手术室人员进行适当教育,使他们认识到手术室人流与感染的可能关系^[4,13,18,20]。④仔细的术前计划及模板测量,以便所有的用品及假体都在手术室中^[18,26]。⑤通过劝戒、制止等语言对于人员进行干预,以减少手术室人流量^[1]。⑥患者进入手术室后,立即锁闭外走廊的门,仅通过内走廊的门进出^[4,13,21]。⑦在每个TJA期间将员工轮换减少到最小,最好为零^[21]。⑧与手术室外人员使用对讲机进行必要的交流^[3]。⑨不因为社交、临床讨论或取下一位患者的麻醉用

品而开门。⑩使用警报减少开门次数^[29]。⑪禁止员工不必要的进入或离开手术室。⑫尽可能在快要皮肤切开时才打开必要的器械,以减少无菌器械在增加人流中的暴露^[18]。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzhaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, et al. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39: 890 - 895. doi: 10.1080/00365540701387056.
- [3] Teter J, Guajardo I, Al-Rammah T, Rosson G, Perl TM, Manahan M. Assessment of operating room airflow using air particle counts and direct observation of door openings. *Am J Infect Control*. 2017; 45: 477 - 482. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.018.
- [4] Weiser M, Shemesh S, Chen D, Bronson M, Moucha C. The effect of door opening on positive pressure and airflow in operating rooms. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018; 26: e105 - e113. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00891.
- [5] Scaltriti S, Cencetti S, Rovesti S, Marchesi I, Bargellini A, Borella P. Risk factors for particulate and microbial contamination of air in operating theatres. *J Hosp Infect*. 2007; 66: 320 - 326. doi: 10.1016/j.jhin.2007.05.019.
- [6] Stocks GW, Self SD, Thompson B, Adame XA, O'Connor DP. Predicting bacterial populations based on airborne particulates: A study performed in nonlaminar flow operating rooms during joint arthroplasty surgery. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 199 - 204. doi: 10.1016/j.ajic.2009.07.006.
- [7] Birgand G, Toupet G, Rukly S, Antoniotti G, Deschamps MN, Lepelletier D, et al. Air contamination for predicting wound contamination in clean surgery: A large multicenter study. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 516 - 521. doi: 10.1016/j.ajic.2015.01.026.
- [8] Pada S, Perl TM. Operating room myths: What is the evidence for common practices. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28: 369 - 374. doi: 10.1097/QCO.0000000000000177.
- [9] Tham KW, Zuraimi MS. Size relationship between airborne viable bacteria and particles in a controlled indoor environment study. *Indoor Air*. 2005; 15 Suppl 9: 48 - 57. doi: 10.1111/j.1600-0668.2005.00303.x.
- [10] Cristina ML, Spagnolo AM, Sartini M, Panatto D, Gasparini R, Orlando P, et al. Can particulate air sampling predict microbial load in operating theatres for arthroplasty? *PLoS One*. 2012; 7: e52809. doi: 10.1371/journal.pone.0052809.
- [11] Tjader OH, Gabor I. Evaluation of airborne operating room bacteria with a Biap slit sampler. *J Hyg (Lond)*. 1980; 84: 37 - 40. doi: 10.1017/S0022172400026498.
- [12] Malinzak R, Ritter MA. Postoperative wound infection: 35 years of experience. *Orthopedics*. 2006; 29: 797 - 798.
- [13] Smith EB, Raphael IJ, Maltenfort MG, Honsawek S, Dolan K, Younkens EA. The effect of laminar air flow and door openings on operating room contamination. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1482 - 1485. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.012.
- [14] Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Eriksson BI, Nilsson K. Traffic flow in the operating room; an explorative and descriptive study on air quality during orthopedic trauma implant surgery. *Am J Infect Control*. 2012; 40: 750 - 755. doi: 10.1016/j.ajic.2011.09.015.
- [15] Ritter M a, Eitzen H, French ML, Hart JB. The operating room environment as affected by people and the surgical face mask. *Clin Orthop Relat Res*. 1975; 147 - 150.
- [16] Hanssen A, Rand J. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1999; 48: 111 - 122.
- [17] Parikh SN, Grice SS, Schnell BM, Salisbury SR. Operating room traffic: is there any role of monitoring it? *J Pediatr Orthop*. 2010; 30: 617 - 623. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181e4f3be.
- [18] Panahi P, Stroh M, Casper DS, Parvizi J, Austin MS. Operating room traffic is a major concern during total joint arthroplasty hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2690 - 2694. doi: 10.1007/s11999-012-2252-4.
- [19] Quraishi Z, Blais F, Sottile W, Adler L. Movement of personnel and wound contamination. *AORN J*. 1983; 38: 146 - 147.
- [20] Lynch RJ, Englesbe MJ, Sturm L, Bitar A, Budhiraj K, Kolla S, et al. Measurement of foot traffic in the operating room: implications for infection control. *Am J Med Qual*. 2009; 24: 45 - 52. doi: 10.1177/1062860608326419.
- [21] Bédard M, Pelletier-Roy R, Angers-Goulet M, Leblanc PA, Pelet S. Traffic in the operating room during joint replacement is a multidisciplinary problem. *Can J Surg*. 2015; 58: 232 - 236. doi: 10.1503/cjs.011914.
- [22] Patel P, DiBartola A, Phieffer L, Scharssmidt T, Mayerson JL, Glassman A, et al. Room traffic in orthopedic surgery: a prospective

- clinical observational study of time of day. *J Patient Saf.* 2017. doi: 10.1097/PTS.0000000000000330.
- [23] Mears SC, Blanding R, Belkoff SM. door opening affects operating room pressure during joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2015; 38: e991-e994. doi: 10.3928/01477447-20151020-07.
- [24] Sadrizadeh S, Tammelin A, Ekolind P, Holmberg S. Influence of staff number and internal constellation on surgical site infection in an operating room. *Particuology.* 2014; 13: 42-51. doi: 10.1016/j.partic.2013.10.006.
- [25] Rezapoor M, Alvand A, Jacek E, Paziuk T, Maltenfort MG, Parvizi J. Operating room traffic increases aerosolized particles and compromises the air quality: a simulated study. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 851-855. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.012.
- [26] Hamilton WG, Balkam CB, Purcell RL, Parks NL, Holdsworth JE. Operating room traffic in total joint arthroplasty: identifying patterns and training the team to keep the door shut. *Am J Infect Control.* 2018; 46: 633-636. doi: 10.1016/j.ajic.2017.12.019.
- [27] Pryor F, Messmer PR. The effect of traffic patterns in the OR on surgical site infections. *AORN J.* 1998; 68: 649-660. doi: 10.1016/S0001-2092(06)62570-2.
- [28] Knobben BAS, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Evaluation of measures to decrease intra-operative bacterial contamination in orthopaedic implant surgery. *J Hosp Infect.* 2006; 62: 174-180. doi: 10.1016/j.jhin.2005.08.007.
- [29] Eskildsen SM, Moskal PT, Laux J, Del Gaizo DJ. The effect of a door alarm on operating room traffic during total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2017; 40: e1081-e1085. doi: 10.3928/01477447-20171020-03.

Pier Francesco Indelli, Andrea Baldini

问题 2: 当进行关节置换手术的外科医生患有上呼吸道感染时,是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 当外科医师或手术团队患有上呼吸道感染时,接受骨科手术患者的 SSI/PJI 风险增加的可能性较小。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 85%;反对: 8%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在侵入性操作中,有医护人员将 HBV、HCV、HIV 传染给患者的报道,使人们对于伴有上呼吸道疾病的医生是否应该进行侵入性骨科手术(如关节置换)提出了疑问^[1,2]。既往建议,由于极高的疾病传染风险,患有 HBV、HCV、HIV 感染的医师不应该(强烈建议:反对)进行主要关节的置换手术(如髋关节、膝关节、肩关节和肘关节)、开放脊柱手术和(或)开放骨盆手术^[3]。然而,当患有上呼吸道感染的医师进行关节置换手术,可能增加的 SSI/PJI 风险研究较少。另一方面,Navalkele 等报道术前 30 天内患有呼吸道感染的患者更易发生 SSI(20% vs. 6.6%,OR 3.42;95%CI 1.62~7.22,P=0.003 4)^[4]。

在某些情况下,由空气颗粒造成的 SSI 可归因于颗粒直接沉降在伤口上。如果外科医师没有被密封在长袍内的头盔隔离,咳嗽和打喷嚏产生的小于 5 μm 的凝结液滴可以污染手术部位^[5]。通常引起 SSI 的主要病原菌并不是引起普通感冒、鼻炎和流感的病原体(如鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒),而是其他与呼吸道疾病相关的微生物。金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌、革兰阴性菌、MRSA(0.2~5 μm)可以黏附在凝结液滴形成 CFU,在较短距离(1 m 以内)具有传染性,理论上可以导致 SSI。膝关节和髋关节置换术的手术室菌落计数必须低于 10 CFU^[6]。

打喷嚏可产生多达 40 000 滴液滴^[7],它们可蒸发并产生 0.5~12 μm 的液滴,而咳嗽可产生约 3 000 个液滴核,与说话 5 分钟产生的数目相同^[8]。

尽管存在这些潜在风险,有强证据表明,除了常见的接触传播预防措施(如洗手,避免接触眼睛、鼻子和口腔的黏膜)外,个人防护设备(personal protective equipments,

PPE),包括长袍、面罩和手套,对于减少医师与患者之间疾病传播是有效的^[9,10]。此外,在标准手术室中许多可控制的环境因素(如温度、湿度、气流和紫外线辐射)会影响病原体的生存能力,可以进一步降低疾病传播及随后 PJI 的风险^[11-14]。

因此,我们的结论是,除了常规接触传播预防措施外,PPE 的广泛应用,可以保护易感患者免受疾病传播和 PJI 的发生。然而,由于缺乏高等级的证据,此建议为中等强度。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Johnston BL, MacDonald S, Lee S, et al. Nosocomial hepatitis B associated with orthopedic surgery—Nova Scotia. *Can Commun Dis Rep.* 1992; 18: 89-90.
- [2] Lot F, Seguer JC, Fegucux S, et al. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 1-6.
- [3] Reitsma AM, Closen ML, Cunningham M, et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1665-1672.
- [4] Navalkele B, Krishna A, McKelvey G, et al. Recent respiratory tract infection and additional surgeries increase risk for surgical site infection in total joint arthroplasty: a retrospective analysis of 2,255 patients. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Fall; 4(Suppl 1): S101-S102.
- [5] Pasquarella C, Pitzurra O, Herren T, Poletti L, Savino A. Lack of influence of body exhaust gowns on aerobic bacterial surface counts in a mixed-ventilation operating theatre. A study of 62 hip arthroplasties. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 2-9.
- [6] Edmiston Jr CE, Seabrook GR, Cambria RA, Brown KR, Lewis BD, et al. Molecular epidemiology of microbial contamination in the operating room environment: is there a risk for infection? *Surgery.* 2005; 138: 573-579 [discussion 9-82].
- [7] Cole EC, Cook CE. Characterization of infectious aerosols in health care facilities: an aid to effective engineering controls and preventive strategies. *Am J Infect Control.* 1998; 26: 453-464.
- [8] Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th edn. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005. p. 2852-2886.
- [9] Seto WH, Tsang D, Yung RW, et al. Advisors of expert SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet.* 2003; 361: 1519-1520.
- [10] Tang, J. W. et al. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect.* 2006; 64: 100-114.
- [11] Cox CS. The microbiology of air. In: Collier L, Balows A, Sussman M,

- editors. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. 9th edn. London: Arnold, Oxford University Press; 1998. p. 339 - 350.
- [12] Goldner JL, Moggio M, Beissinger SF, McCollum DE. Ultraviolet light for the control of airborne bacteria in the operating room. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 353; 271 - 284.

- [13] Lowell JD, Kundsinn RB, Schwartz CM, Pozin D. Ultraviolet radiation and reduction of deep wound infection following hip and knee arthroplasty. *Ann N Y Acad Sci.* 1980; 353; 285 - 293.
- [14] Lidwell OM. Ultraviolet radiation and the control of airborne contamination in the operating room. *J Hosp Infect.* 1994; 28; 245 - 248.

Teija Puhto, William Griffin

问题 3: 外科医师及手术室人员进行外科刷手时所用的方法、时间及试剂是否会改变患者 SSI/PJI 的风险?

建议: 未知。应当使用合适的抗菌肥皂和水进行传统刷手,或使用合适的含酒精手部清洗剂进行手部清洁。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%;反对: 5%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

已有很多综述研究这一问题,然而并没有综述可以显示不同外科刷手法对于 SSI 发生率的差异。有迹象表明,含酒精的涂手液(alcohol-based hand rubs, ABHR)比传统刷手法更能减少手部 CFU,同时减少皮肤损伤^[1-7]。

2016 年发表的 Cochrane 数据库综述评估了不同外科手消毒术对于预防 SSI 的作用。他们比较了不同方法(如擦手 vs. 刷手)、试剂(如 ABHR 的不同配方 vs. 普通肥皂 vs. 医用肥皂)以及相同试剂不同时间的效果。结论是,没有确凿的证据证明,某种手消毒术在降低 SSI 方面优于另一种^[2]。

综述认为,有证据表明不同的手消毒术对于降低 CFU 的能力是不同的,但这些发现的临床结果尚不清楚。与使用聚维酮碘刷手相比,使用葡萄糖酸氯己定刷手可以降低手部 CFU。与使用水溶液刷手相比,含有额外抗菌成分的酒精擦手法可能降低 CFU^[2]。

该综述还评估了手部消毒术的持续时间,结论为:与 2 分钟的刷手相比,3 分钟的刷手时间可以减少手部 CFU,但这个研究证据等级比较低。此外,关于延长初始刷手及随后刷手时间的发现并不一致。对于指甲钳和刷子是否会影响手部残留 CFU 的数量也尚不清楚。Cochrane 综述指出,几乎所有用于决定手部消毒术的依据是由证据等级低或极低的研究提供的^[2]。

WHO 在 2016 年发表的预防 SSI 术前措施的推荐中指出,总体证据(评定为中等质量)显示,ABHR 和刷手术对于减少 SSI 无差异。他们还得出结论,以参加者手部 CFU 作为结果的研究显示,与使用水+抗菌剂或水+普通肥皂刷手相比,某些 ABHR 更有效。然而,这个结果与 SSI 风险的相关性尚不清楚^[1]。

Oriel 等在 2017 年发表的研究中报道了使用 ABHR 替代传统水性刷手剂后 SSI 的发生率。传统刷手($n = 4\ 051$)的 SSI 发生率与 ABHR($n = 2\ 293$)相似(1.8 vs. 1.5%, $P = 0.31$)^[6,7]。

此外,在 2016 年,Oriel 和 Itani 发现,尽管文献显示 PVPI 劣于 CHG 和乙醇(ethyl alcohol, EA),但没有关于 SSI 的研究显示一种试剂优于另一种。在非临床的体内试验中,EA 的效果经常超过 CHG。对于外科手消毒术,ABHR 和 CHG 均优于 PVPI^[3]。

在 2015 年,Shen 等进行了一项研究,比较了传统刷手与 ABHR 以评估抗菌效果。他们在手术前和手术后进行手部采样并培养。ABHR 组,术前培养阳性率为 6.2%,术后为 10.8%。两项指标均低于传统刷手组[术前 47.6% ($P < 0.001$),术后 25.4% ($P = 0.03$)]。多变量分析显示,ABHR 是手部培养阳性的显著保护因素^[5]。

Liu 等在 2016 年发表了一篇综述,作者研究了不同手部消毒术对于 SSI 发生率和皮肤完整性的影响。他们提倡使用 ABHR,因为其与传统刷手同样有效,同时可以减少皮肤损伤。一些研究表明,相对于使用 AHBR 的人员,使用刷子刷手法的人员对于最佳刷手时间和方法依从性相对较差^[4]。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: e288 - e303. doi: 10.1016/S1473 - 3099(16)30402 - 9.
- [2] Tanner J, Dumville JC, Norman G, Fortnam M. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; CD004288. doi: 10.1002/14651858.CD004288.pub3.
- [3] Oriel BS, Itani KMF. Surgical hand antisepsis and surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2016; 17: 632 - 644. doi: 10.1089/sur.2016.085.
- [4] Liu LQ, Mehigan S. The effects of surgical hand scrubbing protocols on skin integrity and surgical site infection rates: a systematic review. *AORN J.* 2016; 103: 468 - 482. doi: 10.1016/j.aorn.2016.03.003.
- [5] Shen NJ, Pan SC, Sheng WH, Tien KL, Chen ML, Chang SC, et al. Comparative antimicrobial efficacy of alcohol-based hand rub and conventional surgical scrub in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48: 322 - 328. doi: 10.1016/j.jmii.2013.08.005.
- [6] Oriel BS, Chen Q, Wong K, Itani KMF. Effect of hand antisepsis agent selection and population characteristics on surgical site infection pathogens. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18: 413 - 418. doi: 10.1089/sur.2016.125.
- [7] Oriel BS, Chen Q, Itani KM. The impact of surgical hand antisepsis technique on surgical site infection. *Am J Surg.* 2017; 213: 24 - 29. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.058.

问题 4: 手术室人员所戴帽子的类型是否重要?

建议: 未知。有证据表明,由于日常洗头 and 淋浴等正常个人清洁卫生不会导致手术室人员的头上的细菌被完全清除,使用一次性头罩是比较稳妥的做法。但哪一种样式(圆帽、蓬松帽或头盔)最佳尚不清楚。我们建议帽子应该完整覆盖头皮、耳朵及面部毛发。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 94%;反对: 4%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

人体毛发是细菌脱落的贮存器,并是手术室的潜在污染源^[1]。Summers 等对住院患者、医院工作人员及门诊患者的毛发进行细菌培养,并与鼻腔携带菌进行比较,发现金黄色葡萄球菌在头发中的定植比在鼻腔中更常见^[1]。即使拥有最先进的通风系统,确定最合适的手术帽仍是重要的,以限制细菌从手术室人员皮肤/毛发脱落和传播,从而减少可能的污染^[2]。

1991 年的一项研究中由于没有发现使用手术帽后微生物空气计数显著降低,因此建议停止手术室人员戴手术帽,并确定适当的通风和层流足以对抗微生物脱落^[3]。然而, Fridberg 等^[4]提出相矛盾的证据,其发现空气中的污染物是没有戴手术帽的 3~5 倍($P < 0.001$)。此外,他们发现,与戴手术帽相比,不戴手术帽时伤口感染增加了 60 倍。作者得出结论,在替代使用手术帽及手术表面污染的风险方面,层流装置应该受到质疑。

过去十年,仅有很少的研究比较不同类型的手术帽对手术室环境细菌计数和手术部位无菌性的影响。Markel 等^[5]近期的研究调查了标准化模拟手术过程中不同手术帽(一次性头顶圆帽、一次性蓬松帽及布制头顶圆帽)的空气污染程度。他们测量了大小为 $0.5 \mu\text{m}$ 和 $1.0 \mu\text{m}$ 颗粒数量,发现与使用布制手术帽相比,使用一次性蓬松帽时,空气中的颗粒数量显著增加($P < 0.05$)。在主动取样后,一次性手术帽与蓬松帽之间,空气中颗粒数量没有显著差异。然而,对于被动沉降板分析,发现与一次性头顶手术帽相比,蓬松帽在无菌区域有显著更多数量的微生物脱落($P < 0.05$)。他们进一步得出结论,一次性蓬松帽具有更高的渗透性/多孔性,并在手术室中产生较高水平的细菌脱落。他们支持使用头顶手术帽以降低来自头发污染的可能风险。然而,这与围术期注册护士协会的建议相反,其建议手术室人员佩戴蓬松手术帽。应当注意到,研究的结果是体外污染,而不是实际手术患

者的 SSI^[6]。

最近, Kothari 等^[7]发现主治医师在佩戴蓬松手术帽(8%)与佩戴头顶手术帽(5%), SSI 发生率没有显著差异($P = 0.016$)。作者分析了一项先前关于 SSI 的前瞻性随机试验数据,其依照大量外科专科和超过 1 500 名患者的剪发情况。这个发现与 Markel 等^[6]和 Kothari 等^[7]的研究发现相反,他们主张手术室员工基于偏好选择手术帽,因为其选择并不影响浅层及深层 SSI 的发生^[5,7]。

由于缺乏关于使用不同手术帽对于细菌脱落/空气中微粒的影响,及手术室中出现 SSI 可能的近期文献,仍需要进一步的研究,以便给手术室使用何种手术帽的提供证据。显然,一项对比带手术帽与不带手术帽的随机试验是不符合伦理的。然而,有充足的证据表明,医务人员的面部皮肤、毛发和耳朵上经常携带革兰阳性菌。一些病例研究报道了由确定的外科团队成员携带的独特菌株引起的 SSI 暴发。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Summers MM, Lynch PF, Black T. Hair as a reservoir of staphylococci. *J Clin Pathol.* 1965; 18: 13 - 15.
- [2] Gordon RJ, Bannister GC, Bowker KE, Mason AC, Cheung LL, Eames R. Headwear in laminar flow operating theatres. *J Hosp Infect.* 2009; 73: 289 - 291. doi: 10.1016/j.jhin.2009.08.001.
- [3] Humphreys H, Russell AJ, Marshall RJ, Ricketts VE, Reeves DS. The effect of surgical theatre head-gear on air bacterial counts. *J Hosp Infect.* 1991; 19: 175 - 180.
- [4] Friberg B, Friberg S, Ostensson R, Burman LG. Surgical area contamination — comparable bacterial counts using disposable head and mask and helmet aspirator system, but dramatic increase upon omission of head-gear: an experimental study in horizontal laminar air-flow. *J Hosp Infect.* 2001; 47: 110 - 115. doi: 10.1053/jhin.2000.0909.
- [5] Markel TA, Gormley T, Greeley D, Ostojic J, Wise A, Rajala J, et al. Hats off: a study of different operating room headgear assessed by environmental quality indicators. *J Am Coll Surg.* 2017; 225: 573 - 581. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.014.
- [6] Cowperthwaite L, Holm RL. Guideline implementation: surgical attire. *AORN J.* 2015; 101: 188 - 197. doi: 10.1016/j.aorn.2014.12.003.
- [7] Kothari SN, Borgert AJ, Kowalski TJ. Bang your head-bouffant vs skull caps and impact on surgical site infections: does it really matter? *J Am Coll Surg.* 2017; 225: e20. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.07.574.

问题 5: 外科医生与手术室工作人员在手术室内是否应该戴口罩和手术帽?

建议: 是的。手术室内工作人员使用外科手术口罩(surgical facemasks, SFM)及手术帽被认为可以降低 SSIs 的发生率。关于这个问题的研究较少,因此数据较少。尽管缺乏强有力的证据证明临床有效性,但缺乏有说服性的证据改变当前的临床实践,应该继续沿用手术室内关于 SFM 和手术帽长期建立的标准。对于 SFM 在手术室内保护工作人员免受传染性物质侵害方面潜在作用的证据也存在争议。在没有令人信服的临床证据支持或反对在手术室内戴口罩和手术帽的情况下,目前建议继续遵守当地或国家健康和法规。

证据等级: 有限。目前发表的研究结果存在矛盾。进一步的研究可能会对我们回答这一问题的信心产生重要影响,并有可能改变这一推荐。目前仅有观察性研究支持这一证据,而没有随机对照试验或其他高等级的研究。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

在手术室内,外科医生和护士通常佩戴一次性口罩和手术帽。口罩的作用是双重的: ① 防止细菌从外科医生的鼻子和嘴进入患者的伤口。② 保护外科医生的脸免受患者喷射和飞溅物的污染。口罩被认为可以减少术后伤口感染的风险。然而,错误佩戴的口罩可能反而增加伤口被脱落皮肤和碎屑污染的可能性。目前尚不清楚,在接受包括择期关节置换术在内的清洁手术时,手术团队戴口罩是否增加或减少 SSI 的风险^[1]。

由侵入性外科手术造成的伤口感染称为 SSI。术后伤口感染增加住院时间,并且可以预见,大大提高了护理成本。SSI 在医疗相关感染中占显著比例,并与相当高的发病率有关,据估计超过 1/3 的术后死亡部分归因于 SSI。因此,在手术室内有许多程序和实践,以减少工作人员和患者之间传染物转移的可能性^[2]。

SFM 在口咽和鼻咽来源的细菌和开放性伤口之间提供了物理屏障。此外,SFM 还可能通过为患者的传染性体液喷溅提供物理屏障来保护手术室工作人员。在手术室内佩戴 SFM 是许多长期存在的预防措施之一,但对于 SFM 在降低 SSI 发生率方面的临床效果仍存在争议。然而,多种用途一次性的 SFM 并非专门设计以用于保护佩戴者不受空气传染微粒的影响^[3]。

1999 年 CDC 发布的《手术部位感染预防指南》^[4] 强烈推荐使用 SFM 预防 SSI。2007 年 CDC 发布的《隔离保护指南》^[5] 重申了 在无 菌 手 术 中 建 议 使 用 不 同 品 质 的 SFM,但没有添加任何新的科学数据来支持这一建议。大多数国际指南承认关于使用一次性 SFM 的争议^[6,7],没有明确的临床或实验证据表明使用 SFM 可有效降低 SSI 的发病率。SSI 的发病率本身取决于多种其他变量,尤其是患者的免疫状态,以及手术团队在手术区域及其周围的行为。

Lipp 和 Edwards^[8] 的系统综述纳入 2 106 名接受择期清洁手术的患者。清洁手术是指不涉及炎症,不进入消化道、呼吸道和泌尿生殖道的手术。研究的结论是尚不清楚

手术团队佩戴 SFM 是否会增加或降低 SSI 的风险。Bahli^[9] 的系统综述纳入 8 311 名接受择期手术的患者数据,结论为关于择期手术中 SFM 预防术后伤口感染的有效性的证据尚不确定。因此,在目前证据的基础上,仍很难推荐改变在病房戴口罩的既定临床实践。

手术室手术帽这个话题一直备受争议,用以支持手术室政策的数据质量很低。Humphries 等在 1991 年研究报告中报道在手术室佩戴任何类型的手术帽不会减少细菌数量。然而,适当通风技术的使用大大减少了这些数量,作者得出结论,不洗手的人员不需要戴手术帽,因为适当的通风可能抵消任何的细菌脱落^[10]。然而,十年后,Friberg 等的一项研究显示,在没有戴手术帽的情况下,手术室内随机部位的细菌污染增加了 2~5 倍,伤口部位的污染增加了 60 倍^[11]。考虑到这些结果,很明显戴上手术帽会显著降低污染物和碎屑向开放性手术伤口扩散的可能性。然而,由于没有进行过专门调查其可能性的研究,尚不清楚这是否可以转换为更高的 SSI 和 PJI 的风险。

Humphreys 等分别于志愿者戴或不戴手术帽时,在密闭手术室内进行空气培养。研究人员发现,手术帽对测定体积的空气取样培养物影响很小(注:没有使用沉降板以模拟细菌在手术床附近的沉降)。然而,研究人员得出结论,协助外科手术的人员应继续戴手术帽^[10]。Markel 等^[12] 观察到一次性蓬松手术帽具有高渗透性、更大的颗粒渗透性和增加的多孔性,导致动态手术室环境中的细菌和颗粒污染水平更高。与一次性的颅顶手术帽相比,不能认为蓬松手术帽更好。此外,如果清洗得当,与标准一次性蓬松手术帽相比,使用布制颅顶手术帽可能带来更好的无菌性。

工作人员在手术室内使用 SFM 和手术帽被认为降低了 SSI 的发生率。尽管缺乏关于这一主题的可靠数据,但没有任何有说服力的证据表明有任何理由改变这一临床实践。尽管缺乏强有力的临床证据支持其使用,但在手术室内戴 SFM 和手术帽的长期临床实践仍应继续。支持 SFM 在保护工作人员免受手术室感染性物质侵害方面潜在作用的证据也存在争议。在没有强有力的临床证据支

持或反对在手术室内戴口罩和手术帽的情况下,此时建议继续遵守当地或国家的健康和法规。

(邵宏翊·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Vincent M, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD002929. doi: 10.1002/14651858.CD002929.pub3.
- [2] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Surgical site infection: prevention and treatment of surgical site infection.* London: RCOG Press; 2008.
- [3] Skinner MW, Sutton BA. Do anaesthetists need to wear surgical masks in the operating theatre? A literature review with evidence-based recommendations. *Anaesth Intensive Care.* 2001; 29: 331 - 338.
- [4] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. *Guideline for prevention of surgical site infection, 1999.* Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999; 27: 97 - 132; quiz 133 - 4; discussion 96.
- [5] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007; 35: S65 - S164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007.
- [6] Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Infection control in anaesthesia.* *Anaesthesia.* 2008; 63: 1027 - 1036. doi: 10.1111/j.1365 - 2044.2008.05657.x.
- [7] Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, Loveday HP, Harper PJ, Jones SR, et al. *epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England.* *J Hosp Infect.* 2007; 65 Suppl 1: S1 - 64. doi: 10.1016/S0195 - 6701(07) 60002 - 4.
- [8] Lipp A, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD002929. doi: 10.1002/14651858.CD002929.pub2.
- [9] Bahli ZM. Does evidence based medicine support the effectiveness of surgical facemasks in preventing postoperative wound infections in elective surgery? *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009; 21: 166 - 170.
- [10] Humphreys H, Russell AJ, Marshall RJ, Ricketts VE, Reeves DS. The effect of surgical theatre head-gear on air bacterial counts. *J Hosp Infect.* 1991; 19: 175 - 180.
- [11] Friberg B, Friberg S, Ostensson R, Burman LG. Surgical area contamination — comparable bacterial counts using disposable head and mask and helmet aspirator system, but dramatic increase upon omission of head-gear: an experimental study in horizontal laminar air-flow. *J Hosp Infect.* 2001; 47: 110 - 115.
- [12] Markel TA, Gormley T, Greeley D, Ostojic J, Wise A, Rajala J, et al. Hats off: a study of different operating room headgear assessed by environmental quality indicators. *J Am Coll Surg.* 2017; 225: 573 - 581. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.08.014.

Kier Blevins, Robin Patel, Karan Goswami

问题 6: 手术室工作人员或外科医生暴露的面部毛发(胡须)是否会影响骨科手术患者 SSI/PJI 的发生率?

建议: 尽管在某些特定情况下,面部毛发可能会增加细菌污染的风险,理论上应当在佩戴口罩的同时用或不用非无菌头罩的情况下评估风险,然而仅有有限或矛盾的证据。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 89%;反对: 5%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

即使在日常清洁的情况下,面部毛发仍具有携带致病细菌的潜力,从这些来源的细菌脱落可能造成污染,导致手术过程中感染。在任何特定的时刻,手术室工作人员口罩内表面含有的细菌数量高达手术室地板上细菌数量的 100 倍^[1]。然而,即使手术室政策严格要求覆盖暴露的头部和面部毛发,也几乎没有证据表明可以降低 SSI^[2]。对于外科医生和刷手人员来说,胡子和暴露在外的面部毛发是否会使患者更易受到手术室内感染的风险,这仍是一个有争议的话题^[3]。一项研究检查了手术室内空气的相对污染情况,发现在金黄色葡萄球菌散播者中(4%, $n = 3\ 039$), 15.5%的受试者胡须中有金黄色葡萄球菌定植^[4]。

Parry 等纳入了 10 名有胡须男士、10 名清洁剃须男士和 10 名女士,分别在无口罩、使用口罩和使用手术罩情况下,于琼脂平板上方进行标准化面部运动,测量 CFU,以评价其有细菌脱落^[5]。他们发现,不管是戴口罩(1.6 CFU *vs.* 1.2 CFU, $P = 0.9$)、不戴口罩(9.5 CFU *vs.* 3.3 CFU, $P = 0.1$)或戴手术头盔(0.9 CFU *vs.* 1.3 CFU, $P = 0.6$)的情况下,有胡须组相比清洁剃须组的 CFU 和细菌脱落量无明显增加。此外,他们发现,使用手术头盔并不能减少每名受试者分离出的细菌总数,手术头盔组平均

1.1 CFU,口罩组 1.4 CFU ($P = 0.5$)。无口罩组平均脱落量为 6.5 CFU,高于口罩组($P = 0.02$)或手术头盔组($P = 0.01$)。作者还发现,当受试者按胡须长度分层时,胡须长度 ≥ 20 mm 的受试者比未戴口罩组的清洁剃须受试者脱落更多(18 CFU *vs.* 3.3 CFU, $P = 0.03$),但这一差异在佩戴口罩后消除。作者的结论是,与没有面部毛发的人相比,如果使用合适的面部覆盖物,手术环境中的胡须似乎不会增加细菌脱落的确切风险。

相反,McLure 等的研究发现,在戴口罩且休息的情况下,留胡须的男性比清洁剃须男性($P = 0.01$)或女性($P = 0.01$)脱落的细菌显著增多^[6]。他们还纳入 10 名留胡须男士、10 名清洁剃须男士、10 名女士,均佩戴口罩于琼脂板上方,以研究对于有无面部毛发,由于口罩调整和摆动造成的皮肤磨削对于细菌脱落的影响。作者建议避免增加口罩不必要活动的动作,并得出结论,由于存在细菌脱落的潜在风险,建议在手术环境中去除面部毛发。

作为去除面部毛发的替代方法,可以考虑在使用口罩的同时使用非无菌的手术罩。在一项检查标准化假手术($n = 30$)细菌和颗粒的空气传播情况的研究中,当不戴头套(一次性面罩/三层口罩或消毒头盔吸入系统)时,手术切口细菌沉降率增加了 60 倍($P < 0.01$)^[7]。因此,无论是

否存在面部毛发,手术过程中刷手人员佩戴某种形式的头罩在特定情况下是必要的。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Alexander JW, Van Sweringen H, Vanoss K, Hooker EA, Edwards MJ. Surveillance of bacterial colonization in operating rooms. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013; 14: 345-351. doi: 10.1089/sur.2012.134.
- [2] Farach SM, Kelly KN, Farkas RL, Ruan DT, Matroniano A, Linehan DC, et al. Have recent modifications of operating room attire policies decreased surgical site infections? an American College of Surgeons NSQIP review of 6,517 patients. *J Am Coll Surg*. 2018; 226: 804-813. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.01.005.

- [3] Vincent M, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD002929. doi: 10.1002/14651858.CD002929.pub3.
- [4] Huijsmans-Evers AG. Results of routine tests for the detection of dispersers of staphylococcus aureus. *Arch Chir Neerl*. 1978; 30: 141-150.
- [5] Parry JA, Karau MJ, Aho JM, Taunton M, Patel R. To beard or not to beard? bacterial shedding among surgeons. *Orthopedics*. 2016; 39: e290-e294. doi: 10.3928/01477447-20160301-01.
- [6] McLure HA, Mannam M, Talboys CA, Azadian BS, Yentis SM. The effect of facial hair and sex on the dispersal of bacteria below a masked subject. *Anaesthesia*. 2000; 55: 173-176.
- [7] Friberg B, Friberg S, Ostensson R, Burman LG. Surgical area contamination — comparable bacterial counts using disposable head and mask and helmet aspirator system, but dramatic increase upon omission of head-gear; an experimental study in horizontal laminar air-flow. *J Hosp Infect*. 2001; 47: 110-115. doi: 10.1053/jhin.2000.0909.

Kier Blevins, Annette W.-Dahl, Parag Sancheti

问题 7: 严格遵守在医院外或限制性手术室区域外不穿手术室服装的规定是否会降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 我们建议穿着手术室服装的人员在与限制性手术室之外的环境接触后,不要穿着相同的服装进行择期关节置换术或复杂的骨科手术。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

使用标准化手术室服装有助于减少在限制性医院环境中工作人员皮肤上的细菌和人体细胞脱落^[1-3]。特定的机构还进一步要求,在离开限制性医院环境(如手术室)时,在刷手衣外使用覆盖物和长袍来减少污染^[1-3]。

到目前为止,许多机构都在使用这些规范,即使现有数据不足以证明在限制性医院环境外穿戴手术室服装是否对 SSI 和(或)PJI 的发生发挥作用。医院感染协会工作组 2002 年关于手术室中的仪式行为的一份报告和大量研究关注了手术室的无菌方法^[4]。他们认为,几乎没有具体的证据表明,在外部非限制的医院环境中穿着手术室服装,返回后不更换衣服会导致 SSI 和伤口感染率增加^[4]。

已经有一些研究在检查外科手术服和医院刷手衣如何在医院和限制手术室区域外接触污染物。Hee 等进行了前瞻性交叉研究,检查了 16 名麻醉医生刷手衣的织物样本,他们在 3 组不同的环境中穿着刷手衣(第 1 组:仅在手术室;第 2 组:手术室和医院病房;第 3 组:手术室、医院病房和门诊),以确定不同环境因素对于衣物的污染程度^[5]。在 8 小时的工作时间内,每 150 分钟从每位麻醉师的胸部、腰部和髋部收集织物样本进行微生物分析。研究人员认为在比较细菌 CFU 方面,三组之间的细菌菌落计数没有显著差异。1 组: 16.8 CFU *vs.* 2 组: 15.3 CFU ($P=0.669$); 1 组: 16.8 CFU [95%CI (9.8, 23.8)] *vs.* 3 组: 17.1 CFU [95%CI (10.1, 24.1)], $P=0.942$; 2 组: 15.3 CFU [95%CI (8.3, 22.3)] *vs.* 3 组: 17.1 CFU [95%CI (10.1, 24.1)], $P=0.616$ ^[5]。此外, Sivanandan 等共纳

入 20 名在手术室内外指定区域穿着刷手衣的内科医生(8 小时内间隔 2 小时),通过比较刷手衣按压的血琼脂板检测服装污染水平。他们的结果还表明,在限制性手术室内外的组别之间,穿着手术室服装的污染水平是类似的^[6]。

Kaplan 等的一项研究也发现了类似的结果,比较了医生在指定区域内/外(包括医院外)穿着刷手衣,同时在指定区域外穿着/不穿罩衣,刷手衣织物的传统培养分析^[7]。结果共纳入 75 例参与者,每人提供了 2 处易受到污染部位的织物样本。其间共收集到 150 个样本,每个研究组收集了 50 个。三组分别由以下组成:第一组:在指定区域内穿着刷手衣,在这些区域外穿着保护性遮盖物,且从不离开医院;第二组:在指定区域内穿着刷手衣,在这些区域外不穿着保护性遮盖物,且从不离开医院;第三组:在指定区域内/外穿着刷手衣,不穿着保护性遮盖物,且可以走出医院。每组不同织物样本生长(24 小时和 48 小时)的琼脂样品百分比如下:1 组: 47%和 66%,2 组: 38%和 56%,3 组: 56%和 70%^[7]。作者确定,在手术室服装外穿着防护服不会降低其污染率,且与在医院外或在限制区外穿着手术室服装相比无显著差异($P=0.55$)。

与上述研究相反,Mailhot 等一项与 Kaplan 等设计类似的研究中,发现在手术室区域外非限制区,对于穿着防护服与不穿着防护服的护士,手术室服装感染率有显著差异^[8]。这表明,在限制区外穿着手术室服装时,使用防护服可以帮助减少服装污染率。然而,尚未确定这是否可以减少患者发生 SSI 或 PJI 的可能性。

总的来说,上述研究检查了刷手衣的污染率,而不是

这将如何影响患者 SSI 或 PJI 的结果。直接评估在医院和(或)手术室限制区外穿着手术室服装与 SSI/PJI 发生率的关系的研究尚没有发表。除非有确凿的证据出现,在手术室外穿着手术室服装仍然是外科污染的潜在来源。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Lafrenière R, Bohnen JM, Pasieka J, Spry CC. Infection control in the operating room: current practices or sacred cows? *J Am Coll Surg.* 2001; 193: 407-416.
- [2] Mitchell NJ, Evans DS, Kerr A. Reduction of skin bacteria in theatre air with comfortable, non-woven disposable clothing for operating-theatre staff. *Br Med J.* 1978; 1: 696-698.
- [3] Woodhead K, Taylor EW, Bannister G, Chesworth T, Hoffman P,

Humphreys H. Behaviours and rituals in the operating theatre. A report from the hospital infection society working party on infection control in operating theatres. *J Hosp Infect.* 2002; 51: 241-255.

- [4] Roxburgh M, Gall P, Lee K. A cover up? Potential risks of wearing theatre clothing outside theatre. *J Perioper Pract.* 2006; 16: 30-33, 35-41. doi: 10.1177/175045890601600104.
- [5] Hee HI, Lee S, Chia SN, Lu QS, Liew AP, Ng A. Bacterial contamination of surgical scrub suits worn outside the operating theatre: a randomised crossover study. *Anaesthesia.* 2014; 69: 816-825. doi: 10.1111/anae.12633.
- [6] Sivanandan I, Bowker KE, Bannister GC, Soar J. Reducing the risk of surgical site infection: a case controlled study of contamination of theatre clothing. *J Perioper Pract.* 2011; 21: 69-72. doi: 10.1177/175045891102100204.
- [7] Kaplan C, Mendiola R, Ndjatou V, Chapnick E, Minkoff H. The role of covering gowns in reducing rates of bacterial contamination of scrub suits. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1154-1155.
- [8] Mailhot CB, Slezak LG, Copp G, Binger JL. Cover gowns. Researching their effectiveness. *ACORN J.* 1987; 46: 482-490.



T. David Tarity, Rami Sorial, Oliver Enke, Rahul Sharma

问题 8: 手术室人员的 MRSA/MRSE 定植状态是否影响医院的 SSI/PJI 发生率?

建议: 未知。尽管以往认为手术室人员是造成环境污染的原因之一,但文献提供的数据不足以证明手术室人员定植 MRSA/MRSE 与骨科手术之后患者感染可能性增加之间的潜在相关性。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 4%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

MRSA 是医院感染的常见来源,已被报道是导致 SSI 和 PJI 的潜在原因,并导致严重并发症^[1,2]。据估计,医疗工作者 MRSA 定植率为 4.6%~7.9%^[3-5]。一些已经发表报道表明在特殊人群中高达 76% 的发生率^[6]。

鼻腔携带金黄色葡萄球菌是导致 SSI 的主要危险因素^[7,8]。然而,从工作人员到患者的 MRSA 传播被认为是一种不常见的事件,在一项研究中,191 例中仅有 11 例(5.8%)证实以这种方式发生^[9]。然而,41% 的院内暴发(包括所有病原体)是通过污染员工在手术室内进行传播^[10]。

本综述包括 10 篇与骨科人员 MRSA 定植相关的文章^[11-20]。文献中,在 941 名筛查人员中,骨科人员 MRSA 平均定植率为 7.8%(范围 0~31%,中位数 4.2%)^[12-18,20]。在纳入的文献中,Portigliatti-Barbos 等(31% 耐青霉素金黄色葡萄球菌)、Chang 等(13.9% MRSA)、Faibis 等(2.3% MRSA)和 Schwarzkopf 等(1.5% MRSA)仅筛查了手术室人员^[16-18,20]。

大多数文献并没有调查,在手术室工作人员 MRSA 定植情况下患者的感染率,因此可用的数据是有限的。De Lucas-Villarrubia 等^[12]评估了去定植的感染工作人员和患者,并在手术预防中添加了广谱抗生素。通过采取这些预防措施,SSI 发生率从 5.9% 降至 3.0%,MRSA 感染率从 1.2% 降至 0.3%,MRSA PJI 从 9.7% 降至 1.0%。Mullen 等^[11]实施了一项针对细菌定植工作人员和患者的

去定植方案,并报道 SSI 发生率从 1.76% 降至 0.33%。尽管报道了工作人员高定植率(31% 的手术室人员),Portigliatti-Barbos 等^[16]显示,对于鼻腔携带细菌的骨科手术团队成员进行 5 天的鼻内莫匹罗星软膏去定植治疗后,本已较低的 SSI 发生率从 0.6% 降至 0。Dilogo 等^[18]没有发现任何 MRSA 定植的骨科工作人员,并得出 MRSA 定植工作人员与感染之间没有显著关联的结论。我们没有查询到此问题背景下调查 MRSE 的相关文献。

没有足够的数据来确定手术室工作人员 MRSA/MRSE 定植与接受骨科手术的患者感染率增加可能性之间的强相关性。没有研究在去定植方案实施后重新评估工作人员定植率。不同纳入研究中的数据是异质性的,这阻碍了汇总统计分析。因此,工作人员定植减少与 MRSA 相关 SSI 和 PJI 减少的直接关系尚不确定,目前仅仅是推测。

目前文献支持当前的公共卫生努力减少了医院环境中的医院感染,其重点是获得最佳的患者结果。需要更多的文献筛查去定植前后的员工 MRSA 定植情况,同时监测患者随后的感染率。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007; 55: 1-7.
- [2] Steckelberg JM OD. Prosthetic joint infections. In: Bisno AL WF, ed. *Infections associated with indwelling medical devices.* 3rd ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2000:

- 173-209.
- [3] Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J. Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant staphylococcus aureus? A review of the evidence. *J Hosp Infect.* 2011; 77: 285-289.
- [4] Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 289-301.
- [5] Cimolai N. The role of healthcare personnel in the maintenance and spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Public Health.* 2008; 1: 78-100.
- [6] Iyer A, Kumosani T, Azhar E, Barbour E, Harakeh S. High incidence rate of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) among healthcare workers in Saudi Arabia. *J Infect Dev Ctries.* 2014; 8: 372-378.
- [7] Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson JN. Relation between nasal carriage of staphylococcus aureus and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013; 99: 645-651.
- [8] Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GAJ, Kluytmans J. Nasal carriage of staphylococcus aureus is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000; 21: 319-323.
- [9] Vonberg RP, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, et al. How often do asymptomatic healthcare workers cause methicillin-resistant staphylococcus aureus outbreaks? A systematic evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 1123-1127.
- [10] Danzmann L, Gastmeier P, Schwab F, Vonberg RP. Health care workers causing large nosocomial outbreaks: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 98.
- [11] Mullen A, Wieland HJ, Wieser ES, Spannhake EW, Marinou RS. Perioperative participation of orthopedic patients and surgical staff in a nasal decolonization intervention to reduce staphylococcus spp surgical site infections. *Am J Infect Control.* 2017; 45: 554-556.
- [12] De Lucas-Villarrubia JC, Lopez-Franco M, Granizo JJ, De Lucas-Garcia JC, Gomez-Barrena E. Strategy to control methicillin-resistant staphylococcus aureus post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop.* 2004; 28: 16-20.
- [13] Dilogio IH, Arya A, Phedy, Loho T. Do methicillin resistant staphylococcus (MRSA) carrier patients influence MRSA infection more than MRSA-carrier medical officers and MRSA-carrier family? *Acta med.* 2013; 45: 202-205.
- [14] Edmundson SP, Hirpara KM, Bennett D. The effectiveness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation screening in asymptomatic healthcare workers in an Irish orthopaedic unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 1063-1066.
- [15] Kaminski A, Kammler J, Wick M, Muhr G, Kutscha-Lissberg F. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among hospital staff in a German trauma centre: a problem without a current solution? *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 642-645.
- [16] Portigliatti Barbos M, Mognetti B, Pecoraro S, Picco W, Veglio V. Decolonization of orthopedic surgical team *S. aureus* carriers: impact on surgical-site infections. *J Orthopaed Traumatol.* 2010; 11: 47-49.
- [17] Schwarzkopf R, Takemoto RC, Immerman I, Slover JD, Bosco JA. Prevalence of *Staphylococcus aureus* colonization in orthopaedic surgeons and their patients: a prospective cohort controlled study. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 1815-1819.
- [18] Faibis F, Laporte C, Fiacre A, et al. An outbreak of methicillin-resistant staphylococcus aureus surgical-site infections initiated by a healthcare worker with chronic sinusitis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 213-215.
- [19] O'Riordan C, Adler JL, Banks HH, Finland M. A prospective study of wound infections on an orthopedic service with illustrative cases. *Clin Orthop.* 1972; 87: 188-191.
- [20] Chang CH, Chen SY, Lu JJ, Chang CJ, Chang YH, Hsieh PH. Nasal colonization and bacterial contamination of mobile phones carried by medical staff in the operating room. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0175811.

1.12 手术室(环境)

Arash Aalirezaie, Everth Mérida, Greg Stocks, J. Manuel Perez-Atanasio, Brian M. Smith

问题 1: 在手术室内使用层流(laminar airflow,LAF)是否可以降低接受骨科手术患者随后发生 SSI/PJI 的风险?

建议: 近期的骨科文献没有证据证明骨科手术使用 LAF 可减少 SSI 或 PJI。根据现有的证据,在配备 LAF 系统的手术室内进行清洁骨科手术(包括择期关节置换手术)不是必需的。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 81%;反对: 14%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

骨科手术中预防 SSI 和 PJI 需要准备和优化患者护理的各个方面,包括术前和术后变量,手术环境和手术技术^[1-3]。在外科环境可改变的变量中,自从 John Charnely 爵士等^[4,5]强调了空气洁净度后,其一直是受关注的领域。LAF 被描述为一个指定空间内的“超清洁”空气的整体,沿平行流线单向匀速运动。该系统通过高效特殊空气过滤器(highly-efficient particulate air filters, HEPA)利用风扇输送空气。LAF 的目标是使过滤后的空气保持平稳流动,因此只有干净和过滤后的空气才能在不中断或不受湍流的情况下与手术区域接触。这样可以确保过滤后的空气在到达指定区域的过程中不会接触到污染源,并且不会将过滤后和未过滤的空气混合^[6-8]。

自引入 LAF 系统以来,已有几项研究评估了其对于 SSI 和 PJI 的效果,大部分骨科文献都集中在 TJA^[9]。早期的研究表明,LAF 通风系统在减少 SSI/PJI 方面是有效的,然而,最近的研究没有显示 SSI/PJI 的减少或增加。目前,该领域缺乏精心设计、高水平的研究。在最初支持 LAF 的研究中,1982 年 Lidwell 等进行了一项随机、多中心研究,比较了配备 LAF 手术室和传统通气手术室中的 TJA 患者。研究表明,在 8 055 例患者中,与对照组(1.5%)相比,层流组(0.6%)的感染发生率显著降低^[10]。然而,作者指出,他们并没有控制预防性抗生素和排气服的使用,这两者都可以降低感染的发生率^[10]。这些结果得到了 Kakwani 等(2007)的证实,他们报道了 435 名因腕部骨折接受 Austin-Moore 半腕关节置换术的患者中,非层流手术室的感染率为 4%,LAF 手术

室的感染率为 0 ($P=0.003$)^[11]。

相反,大量的证据表明,LAF 与 SSI/PJI 的降低无关。Marotte 等回顾性分析了 1987 年在 LAF 和非 LAF 手术室内进行的 2 384 例非骨水泥型 THA。他们发现两种情况下的感染发生率没有差异,只有预防性使用抗生素才能降低感染的发生率^[12]。van Griethuysen 等比较了从传统手术室转换到配备 LAF 的新医院的感染率。他们发现在 1 687 例清洁骨科手术中,两个地点的感染率(之前 1.2%,之后 1.6%)没有差异^[13]。在其他利用国家数据库的大型研究中,Singh 等、Breier 等和 Pinder 等发现在 TJA^[14,15]或创伤骨科手术^[16]中,在 LAF 手术室进行手术没有减少 SSI/感染。有趣的是,最近三项利用大型国家登记数据进行的研究表明,在控制了潜在的混杂变量后,使用 LAF 增加 TJA 后的感染^[17-19]。Brandt 等发现在使用 LAF 手术室内 THA 后 SSI 会增加(OR 1.63, 95% CI 1.06~2.52),但是在 TKA 中 SSI 无差异^[17]。Hooper 等和 Tayton 等也发现在 LAF 下行 TJA, PJI 会增加(OR 1.6, 95% CI 1.04~2.47)^[18,19]。Gastmeier 等在一项系统综述中表明,没有单独的研究显示 LAF 在 TKA 后降低 PJI 方面有显著的益处,只有一项研究显示,LAF 对 THA 后降低 PJI 有好处。然而,共有 4 项研究显示,使用 LAF 后,THA 后的 SSI 发生率增加^[22]。

对使用 LAF 结果的报道出现不一致性的可能解释是多种形式的应用,而没有确定的配置。LAF 是一种可以有不同形式的技术,如垂流、水平流动、全幕和无幕。系统具有不同的风速、阵列尺寸和排气位置。此外,不同的国家有不同的国家标准(例如,英国的垂直速度标准为 0.38 m/s,而美国则完全没有可强制执行的标准)^[20]。通常使用的 LAF 系统有一个重要弱点,它们不能解决直接层流区以外的环境问题。标准的垂直层流系统只能处理大约 3 m² 的区域,为假体、器械托盘和桌子留下了有限的空间。不幸的是,LAF 系统实际上可能通过将细菌从人员和地板上吹起到器械和其他人员身上而导致这些区域的污染^[21]。

虽然已经不再建议在 TJA 中常规使用层流系统,但这并不意味着手术室空气质量不重要。然而,医院不应该觉得有义务为 LAF 增加额外资金,机构和外科医生也不应该为没有 LAF 而手术承担责任。适当的术中空气处理,包括患者、人员和器械区域的清洁空气交换率,将仍然是预防 PJI 的关键因素,值得进一步研究。理想情况下,未来应考虑活动手术室的空气质量标准,如在药房和洁净室设置中普遍采用的标准。

(邵宏翊·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Shohat N, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection: examining the recent guidelines. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2040 - 2046. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.072.
- [2] Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J*. 2017; 99 - B: 3 - 10. doi: 10.1302/0301 - 620X.99B4.BJJ-2016 - 1212.R1.
- [3] Küçükürmaz F, Parvizi J. The prevention of periprosthetic joint infections. *Open Orthop J*. 2016; 10: 589 - 599. doi: 10.2174/1874325001610010589.
- [4] Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg*. 1969; 56: 641 - 649.
- [5] Turner RS. Laminar air flow. Its original surgical application and long-term results. *J Bone Joint Surg Am*. 1974; 56: 430 - 435.
- [6] Dharan S, Pittet D. Environmental controls in operating theatres. *J Hosp Infect*. 2002; 51: 79 - 84.
- [7] Iudicello S, Fadda A. A road map to a comprehensive regulation on ventilation technology for operating rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34: 858 - 860. doi: 10.1086/671261.
- [8] James M, Khan WS, Nannaparaju MR, Bhamra JS, Morgan-Jones R. Current evidence for the use of laminar flow in reducing infection rates in total joint arthroplasty. *Open Orthop J*. 2015; 9: 495 - 498. doi: 10.2174/1874325001509010495.
- [9] Fitzgerald RH. Total hip arthroplasty sepsis. Prevention and diagnosis. *Orthop Clin North Am*. 1992; 23: 259 - 264.
- [10] Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285: 10 - 14.
- [11] Kakwani RG, Yohannan D, Wahab KH. The effect of laminar air-flow on the results of Austin-Moore hemiarthroplasty. *Injury*. 2007; 38: 820 - 823. doi: 10.1016/j.injury.2006.09.025.
- [12] Marotte JH, Lord GA, Blanchard JP, Guillamon JL, Samuel P, Servant JP, et al. Infection rate in total hip arthroplasty as a function of air cleanliness and antibiotic prophylaxis. 10-year experience with 2,384 cementless Lord madreporic prostheses. *J Arthroplasty*. 1987; 2: 77 - 82.
- [13] van Griethuysen AJ, Spies-van Rooijen NH, Hoogenboom-Verdegaal AM. Surveillance of wound infections and a new theatre: unexpected lack of improvement. *J Hosp Infect*. 1996; 34: 99 - 106.
- [14] Breier A-C, Brandt C, Sohr D, Geffers C, Gastmeier P. Laminar airflow ceiling size: no impact on infection rates following hip and knee prosthesis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 1097 - 1102. doi: 10.1086/662182.
- [15] Singh S, Reddy S, Shrivastava R. Does laminar airflow make a difference to the infection rates for lower limb arthroplasty: a study using the National Joint Registry and local surgical site infection data for two hospitals with and without laminar airflow. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017; 27: 261 - 265. doi: 10.1007/s00590 - 016 - 1852 - 1.
- [16] Pinder EM, Bottle A, Aylin P, Loeffler MD. Does laminar flow ventilation reduce the rate of infection? an observational study of trauma in England. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 1262 - 1269. doi: 10.1302/0301 - 620X.98B9.37184.
- [17] Brandt C, Hott U, Sohr D, Daschner F, Gastmeier P, Rüden H. Operating room ventilation with laminar airflow shows no protective effect on the surgical site infection rate in orthopedic and abdominal surgery. *Ann Surg*. 2008; 248: 695 - 700. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818b757d.
- [18] Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement?: the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 85 - 90. doi: 10.1302/0301 - 620X.93B1.24862.
- [19] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64, 566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 334 - 340. doi: 10.1302/0301 - 620X.98B3.36775.
- [20] Heating and ventilation of health sector buildings (HTM 03 - 01). GOVUK n.d. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-specialised-ventilation-for-healthcare-premises-parts-a-and-b> (accessed July 12, 2018).
- [21] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *J Hosp Infect*. 1982; 3: 123 - 135.
- [22] Gastmeier P, Breier AC, Brandt C. Influence of laminar airflow on prosthetic joint infections: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2012; 81: 73 - 78. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.008.



问题 2: 在骨科手术使用强制空气加温(forced air warming, FAW)是否增加随后发生 SSI/PJI 的风险?

建议: 没有证据表明 FAW 与 SSI/PJI 风险增加有明确联系。其他的加温方法也是有效的,且可以使用。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 2%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

维持术中正常体温已被证明可以减少包括 SSI 在内的围术期并发症。FAW 代表了最广泛使用的方法之一,以防止低温和维持术中正常体温。术中低温与病死率和发病率的增加、住院时间的延长、增加的输血需求和 SSI 发生率有关。在植入手术中(如 TKA、THA、TSA),SSI 的预防作用还没有被证实。文献中一直关注这些设备可能污染手术室空气和手术区域,以及随后可能增加的 SSI 风险,特别是 PJI 的风险。已建议将导热织物毯(conductive fabric blankets, CFB)作为术中加热的替代方法。

几项实验研究引起了对 FAW 造成术中污染可能性的关注。McGovern 等比较了 FAW 和导热织物加热(conductive fabric warming, CFW)装置在模拟髋关节和脊柱手术中对于人体模型的作用^[1]。他们使用地板和人体模型头部产生的气泡来监测模拟手术室中的气流,发现使用 FAW 装置显著增加靠近手术区域的气泡。他们还进行了一项临床回顾,比较使用 FAW 装置 20 个月期间和使用 CFW 装置 7 个月期间的感染数据,发现使用 FAW 装置深部 SSI 发生率显著升高。然而,作者注意到他们的观察研究并没有说明感染控制程序在研究期间发生了变化,也没有说明一些患者危险因素(如肥胖和健康状态对手术的影响)是否可能存在差异。这些研究人员对同一队列的其他研究发现与升温模式变化无关的潜在影响,包括血栓预防^[2]和 MSSA 筛查^[3]。Legg 等在一个模拟手术室内,用一个志愿者患者模拟装置测量了手术部位的温度和空气粒子的变化^[4]。他们发现,与对照组或辐射增温装置相比,使用 FAW 的温度和粒子数显著增加。在对模拟 TKA 装置的随访研究中,作者使用气泡发生器标记空气流向,同时使用数码相机发现 FAW 可以造成空气流向的中断^[5]。

与先前的研究类似,他们发现在手术部位的颗粒数量及铺单区域的温度显著增加。他们还发现,当使用 FAW 时,单向气流发生了实质性的破坏。Dasari 等进行了一项实验,使用人体模型作为患者,在使用 FAW、导热毯或电阻式床垫的情况下,在多个不同的高度和位置测量温度^[6]。他们发现,在患者高度的位置,FAW 导致的温度升高明显更大,而在其他高度(地板、头部和天花板)测得的温度在三个加热装置中是相似的。他们得出结论,FAW

在手术部位附近产生对流活动,这可能扰乱层流气流。Belani 等进行了一项研究,在骨科手术室中对人体模型按照 TKA 进行铺单,在头部放置一个气泡发生器,以观察气流^[7]。在手术部位的连续照片上计数气泡,并在 FAW 和 CFW 之间进行比较。作者发现,FAW 手术部位的气泡数量显著增加,延时摄影确定了存在对流,使空气从人体模特头上通过铺单进入手术部位。He 等在计算机辅助设计手术室中进行的一项流体流动预测模拟显示,FAW 导致气流发生了显著中断,同时将碎屑从地板移入手术区域^[8]。

Tumia 等对空手术室,正常手术期间打开 FAW 装置前和打开加热器 15 分钟后采集的空气样本中的细菌计数进行了测量^[9]。他们的研究样本较少,无法达到统计学意义,但是他们观察到,与空手术室相比,在常规手术中,加热器关闭时细菌数量增加,打开加热器后细菌数量进一步增加。他们得出结论,手术室空气的大部分污染是由于手术人员和手术室人员流动所致,而 FAW 增加污染的情况较小,但这可能不具有临床意义,因为所看到的数量仍然远远低于超净空气手术室的推荐。Albrecht 等评估了 FAW 装置吹风机内的过滤效率,发现用于吹风机的进气过滤器远未达到最佳效率,这导致装置内部部件的细菌定植^[10,11]。他们培养出了金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌等微生物,这些是 TJA 中的主要病原体。Avidan 等对来自吹风机的空气进行了采样,并在 10 台设备中的 4 台发现了阳性培养结果^[12]。然而,在将有孔毯连接到吹风机上,并对毯子下面的空气进行取样后,没有微生物生长。

另一方面,一些研究未能证明使用 FAW 后污染增加。Sharp 等利用银屑病患者进行了一项手术模拟,银屑病患者皮肤脱落增加^[13],他们利用狭缝空气取样并模拟常规手术室活动,结果没有细菌菌落生长,作者因此得出结论,FAW 没有造成手术部位的污染。Sessler 等利用模拟手术设置中的志愿受试者及模拟手术室人员的加热人体模型,评估了 FAW 对层流气流条件下手术室空气的影响^[14]。烟羽流被用来观察气流,并显示 FAW 没有引起任何向上的气流或无菌空气正常向下运动的任何中断。使用粒子计数器评估理论切口部位附近的粒子浓度变化。关闭 FAW 装置,在环境空气中或在温暖空气中没有发现显著差异。所有情况下的粒子数均低于欧洲的严格标准,该标准的目的为评估手术室层流气流的充分作用。

Moretti 等通过使用带琼脂板的空气取样装置评估了

FAW 对 THA 过程中空气质量的影响^[15]。在使用或不使用 FAW 的情况下,手术区域的几个位置的细菌载量没有差异。Memarzadeh 等报道了由国家卫生研究院进行的计算流体力学和粒子跟踪研究,以评估 FAW 设备是否导致手术部位污染^[16]。在他们的模型中,当 FAW 装置在层流气流手术室的情况下,没有发现潜在污染源的碎屑沉积增加。Zink 等评估了特定房间的空气品质,其中有由手术铺单覆盖的平躺志愿者,其腹部放置培养板,且 FAW 被打开 2 小时^[17]。将结果与关闭加热器 2 小时进行比较。两种情况之间没有统计学上的显著差异。Shirozu 等使用超声波风速仪、烟雾和激光在模拟手术环境中观察了 FAW 对气流的影响^[18]。作者发现,向下的层流有效地抵消了 FAW 毛毯造成的向上气流,并得出结论,在适当的层流存在下,不太可能污染手术区域。在一项来自兽医文献的研究中,比较了两组手术患者(一组使用 FAW 毛毯,另一组不使用)^[19],对手术铺单进行取样,并获得需氧培养,阳性培养结果无差异。

Oguz 等最近进行了一项前瞻性研究,将骨科患者随机分为接受 FAW 毯子或接受 CFW^[20]。他们进行了一项多变量分析,使用放置在室内不同位置的琼脂板和放置在器械台上的硝酸纤维素板进行测量,观察了多个因素对手术室内空气和地上细菌数量的影响。这些因素包括加热装置的类型及层流气流的存在,手术室人员的数量和手术时间。虽然手术时间的增加和不使用层流显著影响细菌计数,但所用的加热装置类型没有影响细菌计数。

Sikka 和 Prielipp 在 *Journal of Bone and Joint Surgery* 发表了一篇文献重点综述,结论是没有足够的证据支持或反驳 FAW 和 PJI 之间的联系^[21]。他们确实列出了正确使用这些装置需要遵循的建议,包括频繁更换过滤器、校准并始终使用带毯子的设备。Kellam 等在对 AORN 进行的全面综述中,未能得出使用 FAW 会增加 SSI 风险的确凿证据,并建议继续使用这些设备^[22]。Wood 等进行了类似的综述,结论是 FAW 确实污染了手术室的超清洁空气,但没有发现与 SSI 发生率增加有明确联系^[23]。他们建议当认为手术区域的污染是至关重要的时候,考虑使用替代的加热系统。在最近的一项包含 1 965 名患者和 8 项研究的系统综述中,Haerberle 等得出结论,没有证据支持使用 FAW 毛毯增加 SSI 的发生率^[24]。

Sandoval 等在 120 例 THA 和 TKA 手术中,比较了 FAW 和 CFW 预防低温的能力^[25]。每组 60 名患者,他们的结论是 FAW 和 CFW 在手术期间和术后维持核心温度方面同样有效。两组中均未报道 SSI。该研究是一个质量改进项目,且没有能力显示感染率的临床显著差异。

综上所述,文献存在矛盾,且仍缺乏强证据表明 FAW 会增加 SSI 的风险。鉴于此,虽然我们认识到 FAW 带来的理论风险,但目前我们不能建议停止使用这些设备。建议遵循制造商的说明并经常更换过滤器,确保设备经过校

准,最重要的是仅使用适当的有孔毯。可以使用其他替代的加热方法。我们建议进行前瞻性随机试验来回答这个问题,而目前有一个试验正在进行(ISRCTN 74612906)。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] McGovern PD, Albrecht M, Belani KG, et al. Forced-air warming and ultra-clean ventilation do not mix: an investigation of theatre ventilation, patient warming and joint replacement infection in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 1537 - 1544. doi: 10.1302/0301-620X.93B11.27124.
- [2] Jensen C.D., Steval A, Partington, et al. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivoraxaban. A retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 91 - 95. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24987.
- [3] Jeans E, Holleyman R, Tate D et al. Methicillin sensitive staphylococcus aureus screening and decolonisation in elective hip and knee arthroplasty. *J Infect.* 2018; Jun 19 pii: SO163 - 4453 (18) 30180 - 4. doi: 10.1016/j.jinf.2018.05.012.
- [4] Legg AJ, Cannon T, Hamer AJ. Do forced air patient-warming devices disrupt unidirectional downward airflow? *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 254 - 256. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27562.
- [5] Legg AJ, Hamer AJ. Forced-air patient warming blankets disrupt unidirectional airflow. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B: 407 - 410. doi: 10.1302/0301-620X.95B3.29121.
- [6] Dasari KB, Albrecht M, Harper M. Effect of forced-air warming on the performance of operating theatre laminar flow ventilation. *Anaesthesia.* 2012; 67: 244 - 249. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06983.x.
- [7] Belani KG, Albrecht M, McGovern PD, Reed M, Nachtsheim C. Patient warming excess heat: the effects on orthopedic operating room ventilation performance. *Anesth Analg.* 2013; 117: 406 - 411. doi: 10.1213/ANE.0b013e31825f81e2.
- [8] He X, Karra S, Pakseresh P, Apte SV, Elghobashi S. Effect of heated-air blanket on the dispersion of squames in an operating room. *Int J Numer Methods Biomed Eng.* January 2018. doi: 10.1002/cnm.2960.
- [9] Tumia N, Ashcroft GP. Convection warmers — a possible source of contamination in laminar airflow operating theatres? *J Hosp Infect.* 2002; 52: 171 - 174.
- [10] Albrecht M, Gauthier RL, Belani K, Litchy M, Leaper D. Forced-air warming blowers: An evaluation of filtration adequacy and airborne contamination emissions in the operating room. *Am J Infect Control.* 2011; 39: 321 - 328. doi: 10.1016/j.ajic.2010.06.011.
- [11] Albrecht M, Gauthier R, Leaper D. Forced-air warming: a source of airborne contamination in the operating room? *Orthop Rev.* 2009; 1(2). doi: 10.4081/or.2009.e28.
- [12] Avidan MS, Jones N, Ing R, Khoosal M, Lundgren C, Morrell DF. Convection warmers — not just hot air. *Anaesthesia.* 1997; 52: 1073 - 1076.
- [13] Sharp RJ, Chesworth T, Fern ED. Do warming blankets increase bacterial counts in the operating field in a laminar-flow theatre? *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84: 486 - 488.
- [14] Sessler DI, Olmsted RN, Kuehlmann R. Forced-air warming does not worsen air quality in laminar flow operating rooms. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1416 - 1421. doi: 10.1213/ANE.0b013e318230b3cc.
- [15] Moretti B, Larocca AMV, Napoli C, et al. Active warming systems to maintain perioperative normothermia in hip replacement surgery: a therapeutic aid or a vector of infection? *J Hosp Infect.* 2009; 73: 58 - 63. doi: 10.1016/j.jhin.2009.06.006.
- [16] Memarzadeh F. Active warming systems to maintain perioperative normothermia in hip replacement surgery. *J Hosp Infect.* 2010; 75: 332 - 333. doi: 10.1016/j.jhin.2010.02.006.
- [17] Zink RS, Iaizzo PA. Convective warming therapy does not increase the risk of wound contamination in the operating room. *Anesth Analg.* 1993; 76: 50 - 53.
- [18] Shirozu K, Kai T, Setoguchi H, Ayagaki N, Hoka S. Effects of forced air warming on airflow around the operating table. *Anesthesiology.* 2018; 128: 79 - 84. doi: 10.1097/ALN.0000000000001929.
- [19] Occhipinti LL, Hauptman JG, Greco JJ, Mehler SJ. Evaluation of bacterial contamination on surgical drapes following use of the Bair Hugger® forced air warming system. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* 2013; 54: 1157 - 1159.
- [20] Oguz R, Diab-Elschahawi M, Berger J, et al. Airborne bacterial contamination during orthopedic surgery: A randomized controlled pilot trial. *J Clin Anesth.* 2017; 38: 160 - 164. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.02.008.
- [21] Sikka RS, Prielipp RC. Forced air warming devices in orthopaedics: a focused review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96 (24): e200. doi: 10.2106/JBJS.N.00054.
- [22] Kellam MD, Dieckmann LS, Austin PN. Forced-air warming devices and the risk of surgical site infections. *AORN J.* 2013; 98: 354 - 366; quiz 367 - 369. doi: 10.1016/j.aorn.2013.08.001.
- [23] Wood AM, Moss C, Keenan A, Reed MR, Leaper DJ. Infection control hazards associated with the use of forced-air warming in operating theatres. *J Hosp Infect.* 2014; 88: 132 - 140. doi: 10.1016/j.jhin.2014.07.010.

[24] Haeberle HS, Navarro SM, Samuel LT, et al. No evidence of increased infection risk with forced-air warming devices: a systematic review. *Surg Technol Int*. 2017; 31: 295–301.

[25] Sandoval MF, Mongan PD, Dayton MR, Hogan CA. Safety and efficacy of resistive polymer versus forced air warming in total joint surgery. *Patient Saf Surg*. 2017; 11: 11.

• • • • •
Nilo Paner, Christoph Lohmann, Juliane Teuber, Sebastian Illiger

问题 3: 手术室温度是否影响随后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 手术室温度可能影响身体核心温度,这可能会影响随后 SSI/PJI 的发生率。因此,应尽一切努力保持最佳的手术室温度。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 88%;反对: 8%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

已知多个手术室变量会影响接受骨科手术患者的 SSI/PJI 发生率。手术室中的一些重要问题是通风系统的状态、环境污染(包括空气、与湿度有关的表面污染)以及维持微生物生长的温度。临床上使用的通风系统可以减少手术区域附近的 CFU 浓度。然而,使用垂直 LAF 及依赖于新开发的温度控制气流系统,已被证明能够更好地抑制环境污染,这比传统的层流气流系统更有效。

近期发表的研究证明了季节性温度变化与 SSI 发生率之间的相关性。SSI 在温暖季节达到峰值,冬季最低,且这本身可能包括许多其他环境因素。

目前已有的文献尚未确定理想的手术室温度范围,但建议最好是在 24°C 左右或以下。在某些国家(例如德国),国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)规范描述了手术室温度控制在 18~24°C 的必要性。我们不知道有任何关于低温边界的研究显示其对伤口愈合、心血管循环等有不良影响。

另一个与手术室环境温度升高相关的因素是手术室人员的蒸腾速率增加,特别是外科医生,可能会使汗水污染手术区域。

Everett 等报道,当通风系统逐渐恶化时,SSI 的发病率增加。他们发现,使用新改进的通风系统,感染率恢复到了基线水平。温度和湿度的控制主要是为了手术室人员的舒适度(低级别研究)^[1]。

Alfonso-Sanchez 等进行了一项纵向前瞻性研究,以确定手术室环境因素对后续 SSI 的影响。与手术室相关的危险因素包括真菌和细菌污染水平、温度和湿度以及换气和空气压差。患者相关变量包括年龄、性别、合并症、营养水平和输血。其他因素包括预防性抗生素、电动与手动剃毛、美国麻醉师学会身体状况分类、干预类型、干预持续时间和术前住院时间^[2]。浅表 SSI 通常与环境因素有关,例如真菌(来自两个 CFU)对环境的污染、细菌对环境的污染以及表面污染。研究发现,包括手术室温度在内的环

境因素会影响后续 SSI 的发生率。例如,当手术室没有污染时,没有检测到 SSI。浅表 SSI 的显著危险因素是真菌(≥ 6 CFU/m³, RR 6.2),以及细菌造成的环境污染和真菌合并细菌的表面污染。湿度、压差和手术室温度也很重要。手术室温度与浅表 SSI 相关,但与深部 SSI 无关^[2]。

Fu Shaw 等注意到在室温下每增加 1°C,细菌菌落计数增加了 9.4 CFU/m³($P=0.018$)^[3]。Alsved 等的另一项研究将两种常用的通风系统垂直 LAF 和湍流混合气流(turbulent mixed airflow, TMA)与新开发的通风技术和温度控制气流(temperature-controlled airflow, TAF)进行了比较,测量了 3 个手术室位置的 CFU 浓度。他们还评估了手术团队的舒适度。研究发现,在手术过程中,只有 LAF 和 TAF 在房间内所有测量位置的结果都小于 10 CFU/mL。接近伤口(250 例样本)的 CFU/m³ 中位数, LAF 为 0, TAF 为 1 CFU/m³, TMA 为 10 CFU/m³。在房间外围, TAF 的 CFU 浓度最低。CFU 浓度与气流速度不成比例。与 LAF 相比, TAF 的功耗降低了 28%,噪声和气流干扰明显减少^[4]。

Anthony 等纳入了 760 283 例手术(424 104 例 TKA, 336 179 例 THA),分析季节性温度对 SSI 的影响。他们的模型表明,6 月份出院的患者 SSI 风险最高,12 月份出院的患者 SSI 风险最低。对于 TKA,与最低点时间相比,峰值时 30 天因 SSI 再入院的概率高出 30.5%(95%CI 20~42)。对于 THA,SSI 的季节性增加为 19%(95%CI 9~30)(高质量研究)^[5]。

Anthony 等的另一项研究描述了 SSI 的高度季节性变化,8 月份的 SSI 发病率最高,1 月份最低。在研究期间,8 月份的病例比 1 月份多 26.5%(95%CI 23.3~29.7)。在控制人口统计学和医院水平的特点因素后,月平均气温每升高 2.8°C(5°F),初次 SSI 再入院的概率增加约 2.1%。具体来说,与较低温度组($<4.4^{\circ}\text{C}$ ($<40^{\circ}\text{F}$))相比,最高温度组($>32.2^{\circ}\text{C}$ ($>90^{\circ}\text{F}$))SSI 再入院的概率增加了 28.9%(95%CI 20.2~38.3)(中等质量研究)^[6]。

Mills 等的结论是出汗的外科医生很可能会因升高手

术室温度而污染手术区域^[7]。

根据现有的证据,手术室温度是手术过程中需要优化控制的重要环境因素。手术室温度与后续 SSI/PJI 的可能性之间存在间接联系。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Everett WD, Kipp H. Epidemiologic observations of operating room infections resulting from variations in ventilation and temperature. *Am J Infect Control*. 1991; 19: 277-282.
- [2] Alfonso-Sanchez JL, Martínez IM, Martín-Moreno JM, González RS, Botía F. Analyzing the risk factors influencing surgical site infections: the site of environmental factors. *Can J Surg*. 2017; 60: 155-161.

- [3] Fu Shaw L, Chen IH, Chen CS, Wu HH, Lai LS, Chen YY, et al. Factors influencing microbial colonies in the air of operating rooms. *BMC Infect Dis*. 2018; 18: 4. doi: 10.1186/s12879-017-2928-1.
- [4] Alvsed M, Civilis A, Ekolind P, Tammelin A, Andersson AE, Jakobsson J, et al. Temperature-controlled airflow ventilation in operating rooms compared with laminar airflow and turbulent mixed airflow. *J Hosp Infect*. 2018; 98: 181-190. doi: 10.1016/j.jhin.2017.10.013.
- [5] Anthony CA, Peterson RA, Sewell DK, Polgreen LA, Simmering JE, Callaghan JJ, et al. The seasonal variability of surgical site infections in knee and hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 510-514.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.043.
- [6] Anthony CA, Peterson RA, Polgreen LA, Sewell DK, Polgreen PM. The seasonal variability in surgical site infections and the association with warmer weather: a population-based investigation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 809-816. doi: 10.1017/icc.2017.84.
- [7] Mills SJ, Holland DJ, Hardy AE. Operative field contamination by the sweating surgeon. *Aust N Z J Surg*. 2000; 70: 837-839.

Georgios Komnos, Koji Yamada

问题 4: 围术期正常体温是否影响随后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 根据普通外科和其他外科的数据,正常体温是围术期减少随后感染风险的一个重要因素。尽管骨科手术中的证据很少,我们建议接受骨科手术的患者也应保持正常体温。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,强烈共识。

阐释

全身麻醉期间使用的药物,如吸入和静脉注射的药物以及阿片类药物,会改变身体调节体温的能力,从而导致体温过低^[1]。使用硬脊膜外麻醉也可导致体温过低,而周围神经阻滞不会^[1]。一些动物研究表明,术中低温可能降低对某些病原体的抵抗力,如大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌^[2,3]。低体温和继发性血管收缩也可能导致组织供氧减少,增加感染性并发症的风险^[4-6]。几项精心设计的研究已将结直肠和非骨科清洁手术中的 SSI 发生率显著降低归因于正常体温^[5,6]。因此,WHO 和 CDC 的现行指南建议维持围术期正常体温,以降低 SSI 和其他手术并发症的风险^[7,8]。然而,关于骨科手术中正常体温的文献很少。

在最近一项评估低体温在髌骨骨折作用的观察性研究中,围术期低体温的发生率为 17%。在多变量 logistic 回归分析后,低温与 PJI 风险增加相关(*OR* 3.30, 95%*CI* 1.19~9.14, *P*=0.022)^[9]。相反,另一项评估全髌和全膝关节置换术的观察性研究表明,在单变量分析中,低温与 PJI 或 SSI 之间没有统计学意义的相关性^[10]。观察性研究^[10-13]发现,低温与失血和输血率增加有关,这可能导致 PJI 或 SSI 的风险增加。然而,没有 RCT 支持或反对 TJA 或其他骨科手术正常体温与 SSI 或 PJI 的相关性。

有几个 RCT 是在非骨科进行的,这些 RCT 支持在手术室和手术过程中使用加热装置,以减少 SSI^[5,6]。Kurz 等评价了在结直肠癌手术患者中额外加温维持围术期正

常体温的重要性^[5]。与未使用额外加温相比,使用额外加温的平均最终术中核心温度更高(36.6°C *vs.* 34.7°C, *P*<0.001)。接受额外加温治疗的患者,通过接受强制通风加温毯和液体加温治疗,其 SSI 发生率显著降低(6% *vs.* 19%, *P*=0.009)。在另一个 RCT 中,Melling 等评估了接受非骨科清洁手术的患者,并确定了预热在预防 SSI 中的重要作用^[6]。他们发现,在手术前给患者加热至少 30 分钟,可使感染率从 14%降低到 5%(*P*=0.001)^[6]。

维持术中正常体温的最安全和最有效的方式仍然未知。最近的一些研究提出了使用强制空气加热系统的潜在问题,该系统可能会扰乱手术室中的 LAF,增加 SSI 的风险^[14-16]。但是,根据最近的一项实验研究,强制空气加热系统导致的气流中断被 LAF 从天花板向下的气流充分抵消了^[17]。目前还没有研究能够提供高等级的证据,证明加热系统可能会增加感染率。

总之,通过在手术室和手术过程中使用加热设备来达到正常体温似乎对降低随后感染的风险起到了重要作用。然而,这一证据主要来源于非骨科文献。需要进一步研究确定骨科手术(包括 TJA)中患者体温与 SSI 之间的关系。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*. 2016; 387: 2655-2664. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2.
- [2] Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK. Mild hypothermia during isoflurane anesthesia decreases resistance to *E. coli* dermal infection in guinea pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994; 38: 201-205.
- [3] Sheffield CW, Sessler DI, Hunt TK, Scheuenstuhl H. Mild hypothermia during halothane-induced anesthesia decreases resistance to *Staphylococcus aureus* dermal infection in guinea pigs. *Wound Repair*

- Regen. 1994; 2: 48 - 56. doi: 10.1046/j.1524 - 475X.1994.20108.x.
- [4] Wärttig S, Alderson P, Campbell G, Smith AF. Interventions for treating inadvertent postoperative hypothermia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; CD009892. doi: 10.1002/14651858.CD009892.pub2.
- [5] Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. N Engl J Med. 1996; 334: 1209 - 1215. doi: 10.1056/NEJM199605093341901.
- [6] Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. Lancet. 2001; 358: 876 - 880. doi: 10.1016/S0140 - 6736(01)06071 - 8.
- [7] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. JAMA Surg. 2017; 152: 784 - 791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [8] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=1E47C47E25A5C6CBFB6F792009A84054?sequence=1>.
- [9] Frisch NB, Pepper AM, Jildeh TR, Shaw J, Guthrie T, Silverton C. Intraoperative hypothermia during surgical fixation of hip fractures. Orthopedics. 2016; 39: e1170 - e1177. doi: 10.3928/01477447 - 20160811 - 04.
- [10] Frisch NB, Pepper AM, Rooney E, Silverton C. Intraoperative hypothermia in total hip and knee arthroplasty. Orthopedics. 2017; 40: 56 - 63. doi: 10.3928/01477447 - 20161017 - 04.
- [11] Schmid H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. Lancet. 1996; 347: 289 - 292.
- [12] Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. Crit Care Med. 1992; 20: 1402 - 1405.
- [13] Allen MW, Jacofsky DJ. Normothermia in arthroplasty. J Arthroplasty. 2017; 32: 2307 - 2314. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.005.
- [14] Legg AJ, Hamer AJ. Forced-air patient warming blankets disrupt unidirectional airflow. Bone Joint J. 2013; 95 - B: 407 - 410. doi: 10.1302/0301 - 620X.95B3.29121.
- [15] McGovern PD, Albrecht M, Belani KG, Nachtsheim C, Partington PF, Carluke I, et al. Forced-air warming and ultra-clean ventilation do not mix: an investigation of theatre ventilation, patient warming and joint replacement infection in orthopaedics. J Bone Joint Surg Br. 2011; 93: 1537 - 1544. doi: 10.1302/0301 - 620X.93B11.27124.
- [16] Sharp RJ, Chesworth T, Fern ED. Do warming blankets increase bacterial counts in the operating field in a laminar-flow theatre? J Bone Joint Surg Br. 2002; 84: 486 - 488.
- [17] Shirozu K, Kai T, Setoguchi H, Ayagaki N, Hoka S. Effects of forced air warming on airflow around the operating table. Anesthesiology. 2018; 128: 79 - 84. doi: 10.1097/ALN.0000000000001929.

● ● ● ● ●
Rabih O. Darouiche

问题 5: 手术室空气中微生物的水平与 PJI 的风险是否有关?

建议: 是的。高质量的证据表明,术中空气微生物水平与 PJI 的发病率成正比。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

利用 PubMed 和 Google 学术进行了广泛搜索,关键词为: 手术室空气、空气微生物、内植物、感染、SSI、Charnley 和 Lidwell。共找到并浏览了 248 篇潜在相关文章。筛选与空气微生物和 PJI 相关的文献后,选出 34 篇文献进行分析。据我们所知,在这些研究中,只有 5 项发表研究能够充分比较实际外科手术中空气中 CFU 水平和 SSI 发生率^[1-5]。

5 篇 I 级证据等级的研究中,4 篇表明空气中 CFU 水平(通过切口处或切口附近的主动空气取样或通过伤口冲洗测量)与 PJI 发生率之间存在统计学上的显著相关性^[1-4]。第五项研究考察空气中 CFU 和术后感染,它比较了 3 个传统通风手术室及 1 个指数 LAF 手术室分区的数据,发现 PJI 的发生率没有差异^[5]。同时,研究也发现,LAF 手术室和传统通风手术室中的空气中 CFU 没有差异,这与 PJI 与手术室空气 CFU 水平相关的假设是一致的。

一项研究回顾性地对英国一项大型前瞻性研究的数据进行了多变量回归分析,结论是预防性抗生素可有效降低 PJI 的发生率。然而,研究小组还发现,超清洁空气的存在也是独立影响变量的因素,表明这两种因素都是有影响的^[6]。本研究的结论必须对以下事实进行权衡,即主要研究期间预防性抗生素不受控制以及围术期抗生素使用

存在很大差异。

文献综述显示了限制临床相关性的共同特征。使用术语“层流”来描述手术室中的空气模式,并将此术语等同于“超清洁”空气,这可能会产生误导。在一个繁忙的手术室中,有许多变量可以扰乱层流,并且有许多不同的制造商和类型的“层流”配置。例如,由手术室灯发出的热量引起的热羽流上升,门打开导致正压空气进入走廊从而改变气流,以及气流通过头顶手术灯和手术人员躯干时产生的湍流^[7-9]。因此,与传统通风手术室相比,评估标记为“层流”的手术室实际减少空气中 CFU 的能力非常重要。例如,一项使用“水平单向过滤气流系统”对 3 175 例髋关节和膝关节置换术的研究,报道了混合感染减少的结果,但没有获得空气中 CFU 数据,可能是因为其假设“层流”房间提供了干净的空气^[10]。其他研究也遇到了同样的问题,即没有报道空气中 CFU 和感染数据^[11-12]。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Airborne contamination of wounds in joint replacement operations: the relationship to sepsis rates. J Hosp Infect. 1983; 4: 111 - 131.
- [2] Charnley J, Eftekhari N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint with special reference to the bacterial content of the air of the operating room. Brit J Surg. 1969; 56: 641 - 649.
- [3] Knobben BAS, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Evaluation of measures to decrease intra-operative bacterial contamination in orthopaedic implant surgery. J Hosp Infect. 2006;

- 62: 174-180.
- [4] Darouiche RO, Green DM, Harrington MA, et al. Association of airborne microorganisms in the operating room with implant infections: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38: 3-10.
- [5] Schwan A, Bengtsson S, Hambræus A, and Laurell G. Airborne contamination and postoperative infection after total hip replacement. *Acta Orthop Scan.* 1977; 48: 86-94.
- [6] Lidwell OM, Lowbury EJJ, Whyte W, et al. Infection and sepsis after operations for total hip or knee-joint replacement; influence of ultraclean air, prophylactic antibiotics and other factors. *J Hyg Camb.* 1984; 93: 505-529.
- [7] Memarzadeh F, Manning AP. Comparison of operating room ventilation systems in the protection of the surgical site. *ASHRAE Transactions.* 2002; 108(2).
- [8] Taylor GJ, Bannister GC. Infection and interposition between ultraclean air source and wound. *J Bone Joint Surg Br.* 1993; 75-B: 503-504.
- [9] Legg AJ, Cannon T, Hammer AJ. Do forced air patient-warming devices disrupt unidirectional downward airflow? *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94-B: 244-256.
- [10] Salvati EA, Robinson RP, Zeno SM, Koslin BL, Brause BD, Wilson PD. Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered airflow system. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64: 525-535.
- [11] Kakwani RG, Yohannan D, Wahab KHA. The effect of laminar airflow on the results of Austin-Moore hemiarthroplasty. *Injury, Int J Care Injured.* 2007; 38: 820-823.
- [12] Bintcliffe IWL. Effects of using a Charnley-Howorth enclosure in a district general hospital. *J Royal Soc Medicine.* 1983; 76: 262-265.

Wenming Zhang, Elie Ghanem, Kyle H. Cichos, Theodore Manson

问题 6: 有什么方法可以验证手术室的微生物清洁度?

建议: 可使用多种方法来验证手术室的微生物清洁度,包括目视检查、拭子和培养、接触培养板以及腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生物发光。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 96%;反对: 1%;弃权: 3%。全体一致,一致共识。

阐释

由于 PJI 与更高的病残率和病死率相关,我们一直在努力将其降至最低^[1-3]。

最初确定医院内清洁度的标准是目视检查,直到多项研究证明它不如新的、更定量的方法^[4-9]。目视检查的主要缺点包括:分析的主观性,它不能提供任何信息,比如何种微生物存在于表面,以及其定性性质,这一直被证明比其他评估方法更不敏感^[4-9]。

为了规范对手术室微生物清洁度的监测,通过拭子或接触板培养确定 CFU 被作为一项客观措施,特别关注高接触表面^[6,10-16]。利用需氧菌落计数(aerobic colony counts, ACC)的培养物,无论是否有细菌特异性生长参数,提供了手术室微生物负荷的总体概况^[10,11,17]。一般认为,小于 2.5 CFU/cm²的培养物被认为是干净的,任何更大的培养物都被认为是被污染的^[5,6,10,11,15,17,18]。这种方法的局限性包括:通过培养获得结果所需的时间长度(通常纯 CFU 计数至少 24 小时,细菌种群辨别至少 48 小时),在培养特定细菌能力的局限性,以及它不能解释其他污染表面的生物负担,如体液、血液和唾液。

ATP 生物发光技术是食品工业中长期用于监测清洁度的一项技术,最近被引入手术室^[19-21]。活细胞产生的 ATP 量以相对光单位(relative light unit, RLU)测量,标准由制造商设定。目前还没有商定的标准 RLU 值作为指示清洁与污染的基准。迄今为止,大多数研究使用 250~500 RLU 作为清洁的基准值^[6,7,13,17,22-24]。将 ATP 与 CFU 计数关联的一些研究结果存在差异^[6,7,9,13,16,17,22-24],因此需要更严格且有结果的比较研究来确定可降低 PJI 风险的基

准 RLU 值。该方法快速,可用于评估手术室的整体生物负荷,包括体液^[13-15,22-24]。ATP 的局限性在于成本较高,同时当出现高读数时,无法确定哪些特定病原体正在污染手术室^[9]。

在目前文献有限的情况下,我们推测使用 ATP 生物发光作为一种快速反馈方法,在定期监测手术室清洁度方面提供了最大的效用。我们建议使用 250 RLU 作为污染的基准值。此外,可以对持续 ATP 读数的表面进行拭子培养,以进行 CFU 计数(>2.5 CFU/cm² 视为污染)和微生物形态分析。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Triantafyllopoulos GK, Soranoglou VG, Memtsoudis SG, Sculco TP, Poultsides LA. Rate and risk factors for periprosthetic joint infection among 36,494 primary total hip arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1166-1170. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.040.
- [2] Bozic KJ, Ward DT, Lau EC, Chan V, Wetters NG, Naziri Q, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: a case control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 154-156. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.015.
- [3] Carroll C, Camins B. Knee arthroplasty surgical site infection rates over a ten-year period at a community hospital. *Am J Infect Control.* 2013; 41: S112-S113. doi: 10.1016/j.ajic.2013.03.228.
- [4] Cooper RA, Griffith CJ, Malik RE, Obce P, Looker N. Monitoring the effectiveness of cleaning in four British hospitals. *Am J Infect Control.* 2007; 35: 338-341. doi: 10.1016/j.ajic.2006.07.015.
- [5] Griffith CJ, Cooper RA, Gilmore J, Davies C, Lewis M. An evaluation of hospital cleaning regimes and standards. *J Hosp Infect.* 2000; 45: 19-28. doi: 10.1053/jhin.1999.0717.
- [6] Griffith CJ, Obce P, Cooper RA, Burton NF, Lewis M. The effectiveness of existing and modified cleaning regimens in a Welsh hospital. *J Hosp Infect.* 2007; 66: 352-359. doi: 10.1016/j.jhin.2007.05.016.
- [7] Lewis T, Griffith C, Gallo M, Weinbren M. A modified ATP benchmark for evaluating the cleaning of some hospital environmental surfaces. *J Hosp Infect.* 2008; 69: 156-163. doi: 10.1016/j.jhin.2008.03.013.
- [8] Malik RE, Cooper RA, Griffith CJ. Use of audit tools to evaluate the efficacy of cleaning systems in hospitals. *Am J Infect Control.* 2003; 31: 181-187.

- [9] Sherlock O, O'Connell N, Creamer E, Humphreys H. Is it really clean? An evaluation of the efficacy of four methods for determining hospital cleanliness. *J Hosp Infect.* 2009; 72: 140 - 146. doi: 10.1016/j.jhin.2009.02.013.
- [10] Dancer SJ. How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. *J Hosp Infect.* 2004; 56: 10 - 15.
- [11] Dancer SJ, White L, Robertson C. Monitoring environmental cleanliness on two surgical wards. *Int J Environ Health Res.* 2008; 18: 357 - 364. doi: 10.1080/09603120802102465.
- [12] Frabetti A, Vandini A, Balboni P, Triolo F, Mazzacane S. Experimental evaluation of the efficacy of sanitation procedures in operating rooms. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 658 - 664. doi: 10.1016/j.ajic.2009.03.011.
- [13] Huang YS, Chen YC, Chen ML, Cheng A, Hung IC, Wang JT, et al. Comparing visual inspection, aerobic colony counts, and adenosine triphosphate bioluminescence assay for evaluating surface cleanliness at a medical center. *Am J Infect Control.* 2015; 43: 882 - 886. doi: 10.1016/j.ajic.2015.03.027.
- [14] Lewis BD, Spencer M, Rossi PJ, Lee CJ, Brown KR, Malinowski M, et al. Assessment of an innovative antimicrobial surface disinfectant in the operating room environment using adenosine triphosphate bioluminescence assay. *Am J Infect Control.* 2015; 43: 283 - 285. doi: 10.1016/j.ajic.2014.11.023.
- [15] Saito Y, Yasuhara H, Murakoshi S, Komatsu T, Fukatsu K, Uetera Y. Time-dependent influence on assessment of contaminated environmental surfaces in operating rooms. *Am J Infect Control.* 2015; 43: 951 - 955. doi: 10.1016/j.ajic.2015.04.196.
- [16] Smith PW, Sayles H, Hewlett A, Cavalieri RJ, Gibbs SG, Rupp ME. A study of three methods for assessment of hospital environmental cleaning. *Healthcare Infection.* 2013; 18: 80 - 85. doi: 10.1071/HI13001.
- [17] Alexander JW, Van Sweringen H, Vanoss K, Hooker EA, Edwards MJ. Surveillance of bacterial colonization in operating rooms. *Surg Infect (Larchmt).* 2013; 14: 345 - 351. doi: 10.1089/sur.2012.134.
- [18] White LF, Dancer SJ, Robertson C. A microbiological evaluation of hospital cleaning methods. *Int J Environ Health Res.* 2007; 17: 285 - 295. doi: 10.1080/09603120701372433.
- [19] Aiken ZA, Wilson M, Pratten J. Evaluation of ATP bioluminescence assays for potential use in a hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32: 507 - 509. doi: 10.1086/659761.
- [20] Aycicek H, Oguz U, Karci K. Comparison of results of ATP bioluminescence and traditional hygiene swabbing methods for the determination of surface cleanliness at a hospital kitchen. *Int J Hyg Environ Health.* 2006; 209: 203 - 206. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.09.007.
- [21] Stannard CJ, Gibbs PA. Rapid microbiology: applications of bioluminescence in the food industry — a review. *J Biolumin Chemilumin.* 1986; 1: 3 - 10. doi: 10.1002/bio.1170010103.
- [22] Ho YH, Wang LS, Jiang HL, Chang CH, Hsieh CJ, Chang DC, et al. Use of a sampling area-adjusted adenosine triphosphate bioluminescence assay based on digital image quantification to assess the cleanliness of hospital surfaces. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13. doi: 10.3390/ijerph13060576.
- [23] Moore G, Smyth D, Singleton J, Wilson P. The use of adenosine triphosphate bioluminescence to assess the efficacy of a modified cleaning program implemented within an intensive care setting. *Am J Infect Control.* 2010; 38: 617 - 622. doi: 10.1016/j.ajic.2010.02.011.
- [24] Richard RD, Bowen TR. What orthopaedic operating room surfaces are contaminated with bioburden? a study using the ATP bioluminescence assay. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1819 - 1824. doi: 10.1007/s11999-016-5221-5.

Murat Bozkurt, C. Lowry Barnes, Safa Gursoy, Mustafa Akkaya, Mehmet Emin Simsek, Matthias Wolf

问题 7: 手术室内使用紫外线 (ultraviolet, UV) 去污是否可以降低接受骨科手术的患者随后发生 SSI/PJI 的风险?

建议: 是的, 手术中使用紫外光对空气中的细菌是有效的。但是, 由于对手术室人员存在可能风险, 建议仅在空置时间使用紫外光以对房间进行终端清洁。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 91%; 反对: 4%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

引起 PJI 的大部分微生物来源是手术室空气中的微生物^[1]。手术室人流量、门的状态和房间内的人数是空气 CFU 数量的基本指标^[2]。为了减少手术期间手术室空气中 CFU 的数量, 采用了一些技术, 如带出风口的手术服、使用层流气流、减少房间人流量和使用紫外线灯^[2,4-7]。

当前 RCT 研究证实了从手术室清除空气中细菌技术的有效性^[1]。在手术室中, 10 m⁻³ 或以下的空气细菌浓度被定义为超清洁空气^[2]。特定波长的紫外线会破坏 DNA 中的分子键, 从而消除可能导致后续感染的微生物。自第一次应用以来, 已显示不同波长的紫外线与 CFU 减少、感染率的降低或获得超清洁空气存在关系^[3-5]。在手术中使用紫外线的首次数据来自杜克大学。1936 年, 随着紫外光在各种手术中的应用, 感染率和感染相关病死率分别从 1936 年前的 11.3% 和 1.3% 下降到 1960 年的 0.24% 和 0^[6]。在 1980 年的一项研究中, 使用紫外光将髋关节置换术后的 PJI 发生率从 3.1% 降低到 0.53%^[7]。

在 1986 年 Carlsson 对 30 例髋关节置换术进行的随机研究中, 通过体积空气样本测定, 手术室使用紫外线灯

可显著减少伤口区域和房间周围 CFU 的数量^[8]。1989 年, 同一团队在这一领域开展了另一项开创性研究^[9]。采用封闭式工作服和紫外线照射结合的方法, 对 20 例髋关节置换术患者进行空气采样, 结果均小于 10 CFU/m³, 此值是“超洁净空气”的限值(中位数 2.6, 范围 1.1~7.1)。

1991 年, Berg 等报道紫外光比超清洁空气封闭法更有效, 并且紫外线与封闭服装的结合应用减少了感染^[10]。Taylor 等在 1995 年进行了一项类似的队列研究, 将不同剂量的紫外光与层流和常规通风进行了比较。再一次获得了对紫外光有利的结果^[5]。Berg - Perier 等在经济性、舒适性和安全性分析中比较了紫外光法和 Charnley - Howorth 超净空气封闭法, 并提供数据表明, 在提供充分保护的情况下, 紫外光在成本、舒适性和安全性方面具有优势^[11]。

最重要的研究之一是由 Ritter 等进行的。在 2005 年发表的回顾性队列研究中, 研究了 5 980 例关节置换术的感染率^[12]。结果表明, 紫外光照射前的层流感染率为 1.77%, 无层流而使用紫外光照射后的感染率为 0.57% (P<0.000 1)。

尽管几项研究支持在骨科手术过程中使用紫外光对

抗空气中细菌的效果,但由于紫外光对手术室工作人员的潜在副作用,该应用受到了指南的限制,甚至有人建议不应使用紫外线灯^[13,14]。

根据指南和文献报道的副作用,目前尚无手术期间可能减少使用紫外光的相关数据。新的设计可以提高手术室工作人员的安全性,并提供最大的空气消毒效果。然而,目前还没有关于这些新设计在上述两个方面临床疗效的出版物^[15]。可能从紫外光净化杀菌效果中获益的最重要领域是在空置时间对手术室或医院房间进行终端室清洁。

Tru-D(Tru-D Smart UVC, Memphis, Tennessee, USA)房间消毒装置是一种移动式自动房间消毒装置,其使用UVC辐射杀死微生物。在Mahida等的研究中,对Tru-D装置在患者房间和手术室终端清洁中的功效进行了评估。据报道,当使用22 000 mWs/cm²的反射剂量时,人工接种MRSA和VRE log₁₀的平均降低值为3~4^[16]。同样,通过对数减少的评估,一些研究表明,紫外线装置对放置在医院房间内各种试验表面上接种的微生物有灭活效果^[17-22]。一些临床试验还测量了紫外线设备在终端房间中清洁的效果,并显示医疗相关感染(healthcare-associated infections, HAI)率显著降低^[23-26]。这一领域唯一的随机对照研究是Anderson等的多中心研究,包括9家医院,该研究对由不同组合构成的4个对照组中的两个采用Tru-D装置进行终端室清洁。使用先进的房间清洁策略,如紫外线装置,可以将每10 000例患者中的HAI从51.3减少到33.9($P=0.0369$)^[27]。

此外,Fornwalt等在2016年报道了脉冲氙紫外光对接受全关节手术的患者SSI的功效^[28]。他们发现,经过12个月的手术,通过翻新骨科手术区,实施新的严格程序和手术前脉冲氙(pulsed xenon, PX)-UV清洁,感染率显著降低到零。

根据收集到的所有证据(图1-1-3),尽管手术期间使用紫外光对抑制空气传播细菌有效,但由于手术室工作人员可能的风险,因此使用紫外线是不合理的。然而,有证据支持使用紫外光在空闲时间对房间进行终端清洁。

(邵宏翊·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Darouiche RO, Green DM, Harrington MA, Ehni BL, Kougiaris P, Bechara CF, O'Connor DP. Association of airborne microorganisms in the operating room with implant infections: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 3-10.
- [2] Whyte W, Lidwell OM, Lou-bury EJL, Blowers R. Suggested bacteriological standards for air in ultraclean operating rooms. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 133-139.
- [3] Josefsson G, Lindberg L, Wiklander B. Systemic antibiotics and gentamicin containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1981; 159: 194-200.
- [4] Lidwell OM. Ultraviolet radiation and the control of airborne contamination in the operating room. *J Hosp Infect*. 1994; 28: 245-248.
- [5] Taylor GJ, Bannister GC, Leeming JP. Wound disinfection with ultraviolet radiation. *J Hosp Infect*. 1995; 30: 85-93.
- [6] Hart D. Bactericidal ultraviolet radiation in the operating room: twenty-nine-year study for control of infections. *JAMA*. 1960; 172:

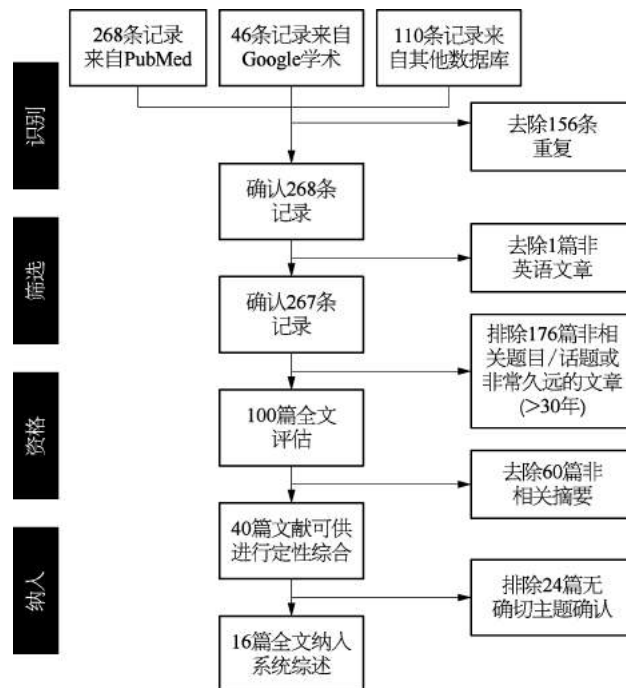


图1-1-3 PRISMA流程图,显示审核过程中相关文献的识别

- 1019-1028.
- [7] Lowell JD, Kundsins RB, Schwartz CM, Pozin D. Ultraviolet radiation and reduction of deep wound infection following hip and knee arthroplasty. *Ann N Y Acad Sci*. 1980; 353: 285-303.
- [8] Carlsson AS, Nilsson B, Walder MH, Osterberg K. Ultraviolet radiation and air contamination during total hip replacement. *J Hosp Infect*. 1986; 7: 176-184.
- [9] Sanzen L, Carlsson AS, Walder M. Occlusive clothing and ultraviolet radiation in hip surgery. *Acta Orthop Scand*. 1989; 60: 664-667.
- [10] Berg M, Bergman BR, Hoborn J. Ultraviolet radiation compared to an ultra-clean air enclosure. Comparison of air bacteria counts in operating rooms. *J Bone Joint Surg Br*. 1991; 73: 811-815.
- [11] Berg-Perier M, Cederblad A, Persson U. Ultraviolet radiation and ultra-clean air enclosures in operating rooms. *J Arthroplasty*. 1992; 7: 457-463.
- [12] Ritter MA, Olberding EM, Malinzak RA. Ultraviolet lighting during orthopaedic surgery and the rate of infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1935-1940.
- [13] Sylvain D, Tapp L. UV-C exposure and health effects in surgical suite personnel. *Int J Occup Environ Health*. 2009 Oct; 15: 417.
- [14] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97-132; quiz 133-134; discussion 196.
- [15] Linnes JC, Rudnick SN, Hunt GM, McDevitt JJ, Nardell EA. Eggcrate UV: a whole ceiling upper-room ultraviolet germicidal irradiation system for air disinfection in occupied rooms. *Indoor Air*. 2014; 24: 116-124.
- [16] Mahida N, Vaughan N, Boswell T. First UK evaluation of an automated ultraviolet-C room decontamination device (Tru-D™). *J Hosp Infect*. 2013; 84: 332-335.
- [17] Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 1025-1029.
- [18] Boyce JM, Havill NL, Moore BA. Terminal room decontamination of patient rooms using an automated mobile UV light unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 737-742.
- [19] Havill NL, Moore BA, Boyce JM. Comparison of the microbiological efficacy of hydrogen peroxide vapor and ultraviolet light processes for room decontamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 507-512.
- [20] Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Rapid hospital room decontamination using ultraviolet (UV) light with a nanostructured UV-reflective wall coating. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34: 527-529.
- [21] Rutala WA, Gergen MF, Tande BM, Weber DJ. Room decontamination using an ultraviolet-C device with short ultraviolet exposure time. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 1070-1071.
- [22] Nerandzic MM, Thota P, Sankar CT, Jencson A, Cadnum JL, Ray AJ, et al. Evaluation of pulsed xenon ultraviolet disinfection system for reduction of health care associated pathogens in hospital rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 192-197.
- [23] Levin J, Riley LS, Parrish C, English D, Ahn S. The effect of

- portable pulsed xenon ultraviolet light after terminal cleaning on hospital-associated *Clostridium difficile* infection in a community hospital. *Am J Infect Control*. 2013; 41: 746 - 748.
- [24] Hass JP, Menz J, Dusza S, Montecalvo MA. Implementation and impact of ultraviolet environment disinfection in an acute care setting. *Am J Infect Control*. 2014; 42: 586 - 590.
- [25] Miller R, Simmons S, Dale C, Stibich M, Stachowiak J. Utilization and impact of a pulsed-xenon ultraviolet room disinfection system and multidisciplinary care team on *Clostridium difficile* in a long-term acute care facility. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 1350 - 1353. doi: 10.1016/j.ajic.2015.07.029.
- [26] Najaraja A, Visintainer P, Haas JP, Menz J, Wormser GP, Montecalvo MA. *Clostridium difficile* infections before and during use of ultraviolet disinfection. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 940 - 945.
- [27] Anderson D, Chen LF, Weber DJ, Mochring RW, Lewis SS, Triplett P, et al. The BETR-disinfection study. Presented at: IDweek, San Diego, CA, October 7 - 11, 2015.
- [28] Fornwalt L, Ennis D, Stibich M. Influence of a total joint infection control bundle on surgical site infection rates. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 239 - 241. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.010. Epub2015Oct30.

Daniel Schweitzer, Peteris Studers, Darko Talevski, Elie Ghanem, Ianiv Klaber, Francisco Bengoa, Andris Dzerins

问题 8: 手术灯手柄是否是骨科手术中的污染源?

建议: 是的。手术灯手柄是骨科手术中可能的污染源。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 3%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

PJI是全关节置换术后的病态并发症,并可增加1年病死率^[1]。由于PJI治疗后5年随访的复发率可达60%^[2],因此围术期的预防至关重要。尽管有一些行为和技术的发展,细菌并不能从手术室中完全清除^[3]。因此,检查和识别手术室中所有可能为细菌生长提供最佳培养基的表面(如手术灯手柄),是非常重要的。

2017年美国外科学会发表的一篇文章表明,手术灯手柄的放置会对无菌区域产生中等程度的颗粒污染。Davis等一项研究的结论是,在初次髋关节和膝关节置换术中,14.5%的手术灯手柄受到污染。至少两年的随访显示,该队列中有一个深部感染,然而,该微生物没有被确定为污染物^[4]。Knobben等研究了金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌从一种手术室材料(手套、骨科钻头、手术室服装和手术灯手柄)转移到另一种手术室材料。所有细菌菌株和每种材料的转移率都为17%~71%^[5]。相反,Hussein等的一项研究通过培养15例THA和TKA前后手术灯手柄上的细菌拭子来检查手术室的污染。在手术手套或手术灯手柄上培养48小时后,他们没有发现需氧细菌污染^[6]。

Schweitzer等的一项随机临床试验使用两种不同的培养方法,包括一种高灵敏度的方法,筛查了36个人工髋关节置换术中手术灯手柄的细菌污染情况。在50%的手术灯手柄中发现阳性培养结果^[7]。在Richard等最近的一项研究中,一种利用ATP生物发光技术的新方法,被用于检测无菌手术室环境中的污染程度。他们得出的结论是,包括手术灯手柄在内的几个表面都具有显著的生物负载^[8]。这项研究表明,生物负载会导致手术室表面受到污染,从而增加骨科术后感染的风险^[8]。假体周围关节感染

国际共识会议和Ratto等的荟萃分析得出结论,手术灯手柄可能是潜在的污染源,外科医生必须尽可能避免接触^[9,10]。

尽管有一项研究没有发现任何污染,但几项观察研究已经利用不同的技术(敏感性不同)在手术灯手柄上鉴定出阳性细菌培养结果。我们推断,手术灯手柄是骨科手术中可能的污染源。然而,没有支持性证据或预后研究表明,手术灯手柄上的污染与患者随后出现的具有相同污染源的PJI有关。作为预防措施,我们建议外科医生在手术过程中请工作人员移动灯,尽量减少与手术灯手柄的接触。如果有必要接触手术灯,我们还建议更换手套,以限制对手术区域的污染。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 2177 - 2184. doi: 10.2106/JBJS.L.00789.
- [2] Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1220 - 1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.
- [3] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *J Hosp Infect*. 1982; 3: 123 - 135.
- [4] Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, et al. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 886 - 889.
- [5] Knobben BAS, van der Mei HC, van Horn JR, Busscher HJ. Transfer of bacteria between biomaterials surfaces in the operating room — an experimental study. *J Biomed Mater Res A*. 2007; 80: 790 - 799. doi: 10.1002/jbm.a.30978.
- [6] Hussein JR, Villar RN, Gray AJ, Farrington M. Use of light handles in the laminar flow operating theatre — is it a cause of bacterial concern? *Ann R Coll Surg Engl*. 2001; 83: 353 - 354.
- [7] Schweitzer D, Klaber I, Fischman D, Wozniak A, Botello E, Amenábar PP. Surgical light handles: a source of contamination in the surgical field. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015; 49: 421 - 425.
- [8] Richard RD, Bowen TR. What orthopaedic operating room surfaces are contaminated with bioburden? A study using the atp bioluminescence assay. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1819 - 1824. doi: 10.1007/s11999-016-5221-5.
- [9] Ratto N, Arrigoni C, Rosso F, Bruzzone M, Dettoni F, Bonasia DE,

et al. Total knee arthroplasty and infection: how surgeons can reduce the risks. EFORT Open Rev. 2016; 1: 339 - 344. doi: 10.1302/2058-5241.1.000032.

[10] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. Bone Joint J. 2013; 95 - B: 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.

Piret Mitt, Charles Nelson, Christopher Travers

问题 9: 在手术室内禁止所有手持设备/手机是否有作用?

建议: 由于缺乏与手术室内使用手持设备增加感染率/不良后果相关的证据,因此目前无法建议禁止在手术室使用这些设备。但是,定期清洁手机是一种简单有效的做法,应当定期进行。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 87%;反对: 8%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

非医疗电子设备,如手机、个人数字助理和无线媒体平板电脑(如移动手持设备)越来越融入医疗工作者的实践中^[1,2]。先前的研究表明,33%~88%的被调查医疗工作者承认在手术室使用手机^[1,3,4]。Sergeeva 等发现,移动设备允许轻松的信息访问、电子学习和与工作相关的通信^[5]。这些设备可能会分散工作环境的注意力^[5],以及成为污染的孵化器,因此需要进一步检查是否允许在手术室使用手持设备/手机。

电话是手术室内最常发生的干扰之一^[6-8]。Avidan 发现手机通话会对外科手术医生造成短暂的干扰^[9]。Murji 等发现寻呼机干扰妨碍了在规定时间内成功完成手术任务的能力,且大多数住院医师在干扰阶段做出了至少一个不安全的临床决定^[10]。此外,有人建议,在手术室中,铃声是不必要噪音的主要来源之一^[11]。在中国一家三级护理医院进行的研究中,手术室的噪声水平为 59.2~72.3 dB,且 100%的测量值超过了推荐的医院噪声标准^[12]。

噪音过大可能会对患者的护理和安全产生负面影响。Kurmman 等表明,噪音水平高的手术室也有着较高的 SSI 发生率^[13]。基于模拟的实验已经确定,手术期间的噪音可以增加压力感,这是通过任务感知负荷和疲劳程度来衡量的^[14],同时会导致听觉处理功能的降低,从而可能导致错误沟通^[15,16],并可能损害精确监测脉搏血氧计听觉显示的能力^[17]。对工作人员进行降低噪音策略的教育(包括避免电话交谈)有助于大幅降低手术室手术过程中的噪音水平^[11]。

还必须讨论手持设备可能导致手术室细菌交叉污染的风险。许多研究已经记录了医疗工作者手机的细菌污染情况^[18]。最常分离于手机的细菌种类(如凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌)通常会引起 PJI^[1,3,4,18,19]。从手机、用户的手掌、手指或鼻孔中可以检测到基因相同的分离物^[19,20]。然而,尚不清楚手持设备污染是否与 SSI 发生率(或)引起这些感染的微生物有关。一项在手术室内

进行的研究中,可疑临床病原体的手机污染率为 0~83%^[1,3,4,19]。造成污染率大幅度变化的原因包括,不同类型的手持设备采样、不同的采样方法、不同的采样地点以及凝固酶阴性葡萄球菌是否被算作致病微生物^[4,19]。

与传统键盘替代品相比,触摸屏移动设备的细菌污染率较低^[21]。Shakir 等报道使用屏幕保护器的手机细菌负载较低^[5]。不过,这些设备也需要定期使用经认可的不会对手机造成损坏的消毒剂进行消毒^[2]。标准化的清洁方案显著减低手机上的细菌负荷^[3,4]。在 Shakir 等的研究中,污染率从消毒后的 8%上升到消毒后 1 周的 75%,他们主张定期清洁(一周多次)^[3]。适当的手部卫生可以降低手持设备造成细菌交叉污染的风险。Mark 等推测,他们单位中较高的手部卫生依从率(97%)可能是手机污染率较低的原因^[1]。员工教育至关重要,研究表明,大多数卫生保健工作者在使用前后并不定期清洁设备或进行手部卫生^[1-4]。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Mark D, Leonard C, Breen H, Graydon R, O'Gorman C, Kirk S. Mobile phones in clinical practice; reducing the risk of bacterial contamination. *Int J Surg*. 2014; 12: S14 - S14. doi: 10.1016/j.ijss.2014.07.026.
- [2] Manning ML, Davis J, Sparnon E, Ballard RM. iPads, droids, and bugs: infection prevention for mobile handheld devices at the point of care. *Am J Infect Control*. 2013; 41: 1073 - 1076. doi: 10.1016/j.ajic.2013.03.304.
- [3] Shakir A, Patel H, Chamberland R, Kaar G. Investigation of cell phones as a potential source of bacterial contamination in the operating room. *J Bone Joint Surg*. 2015; 97: 225 - 231. doi: 10.2106/JBJS.N.00523.
- [4] Murgier J, Coste J-F, Cavaignac E, Bayle-Iniguez X, Chiron P, Bonneville P, et al. Microbial flora on cell-phones in an orthopedic surgery room before and after decontamination. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2016; 102: 1093 - 1096. doi: 10.1016/j.otsr.2016.09.014.
- [5] Sergeeva A, Aij K, van Den Hooff B, Huysman M. Mobile devices in the operating room: Intended and unintended consequences for nurses' work. *Health Informatics J*. 2016; 22: 1101 - 1110. doi: 10.1177/1460458215598637.
- [6] Mentis HM, Chellali A, Manser K, Cao CGL, Schwaitzberg SD. A systematic review of the effect of distraction on surgeon performance; directions for operating room policy and surgical training. *Surg Endosc*. 2016; 30: 1713 - 1724. doi: 10.1007/s00464-015-4443-z.
- [7] Antoniadis S, Passauer-Baierl S, Baschnegger H, Weigl M. Identification and interference of intraoperative distractions and interruptions in operating rooms. *J Surg Res*. 2014; 188: 21 - 29. doi: 10.1016/j.jss.2013.12.002.

- [8] Sevdalis N, Undre S, McDermott J, Giddie J, Diner L, Smith G. Impact of Intraoperative Distractions on Patient Safety: A prospective descriptive study using validated instruments. *World J Surg.* 2014; 38: 751 - 758. doi: 10.1007/s00268-013-2315-z.
- [9] Avidan D, Yacobi D, Weissman D, Levin D. Cell phone calls in the operating theater and staff distractions: an observational study. *J Patient Saf.* 2017. doi: 10.1097/PTS.0000000000000351.
- [10] Murji A, Luketic L, Sobel M, Kulasegaram K, Leyland N, Posner G. Evaluating the effect of distractions in the operating room on clinical decision-making and patient safety. *Surg Endosc.* 2016; 30: 4499 - 4504. doi: 10.1007/s00464-016-4782-4.
- [11] Hogan LJ, Harvey RL. Creating a culture of safety by reducing noise levels in the OR. *AORN J.* 2015; 102: 410.e1 - e410.e7. doi: 10.1016/j.aorn.2015.08.005.
- [12] Wang X, Zeng L, Li G, Xu M, Wei B, Li Y, et al. A cross-sectional study in a tertiary care hospital in China: noise or silence in the operating room. *BMJ Open.* 2017; 7: e016316. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016316.
- [13] Kurmann A, Peter M, Tschan F, Mühlemann K, Candinas D, Beldi G. Adverse effect of noise in the operating theatre on surgical-site infection. *Br J Surg.* 2011; 98: 1021 - 1025. doi: 10.1002/bjs.7496.
- [14] Mcneer R, Bennett L, Dudaryk L. Intraoperative noise increases perceived task load and fatigue in anesthesiology residents: a simulation-based study. *Anesth Analg.* 2016; 122: 512 - 525. doi: 10.1213/ANE.0000000000001067.
- [15] Way TJ, Long A, Weighing J, Ritchie R, Jones R, Bush M, et al. the effect of noise on auditory processing in the operating room. *J Am Coll Surg.* 2013; 216: 933 - 938. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.048.
- [16] Cheriyan S, Mowery H, Ruckle D, Kcheila M, Myklak K, Alysouf M, et al. The impact of operating room noise upon communication during percutaneous nephrostolithotomy. *J Endourol.* 2016; 30: 1062 - 1066. doi: 10.1089/end.2016.0498.
- [17] Stevenson A, Schlesinger J, Wallace T. Effects of divided attention and operating room noise on perception of pulse oximeter pitch changes: a laboratory study. *Anesthesiology.* 2013; 118: 376 - 381. doi: 10.1097/ALN.0b013e31827d417b.
- [18] Ulger F, Dilek A, Esen S, Sunbul M, Leblebicioglu H. Are healthcare workers' mobile phones a potential source of nosocomial infections? Review of the literature. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9: 1046 - 1053.
- [19] Chang CH, Szu-Yuan C, Chee-Jen C, Chang Y. Nasal colonization and bacterial contamination of mobile phones carried by medical staff in the operating room. *PLoS One.* 2017; 12: e0175811. doi: 10.1371/journal.pone.0175811.
- [20] Katsuse Kanayama A, Takahashi H, Yoshizawa S, Tateda K, Kaneko A, Kobayashi I. Staphylococcus aureus surface contamination of mobile phones and presence of genetically identical strains on the hands of nursing personnel. *Am J Infect Control.* 2017; 45: 929 - 931. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.011.
- [21] Pal P, Roy A, Moore G, Muzslay M, Lee E, Alder S, et al. Keypad mobile phones are associated with a significant increased risk of microbial contamination compared to touch screen phones. *J Infect Prev.* 2013; 14: 65 - 68. doi: 10.1177/1757177413475903.

1.13 手术室(手术服)

Wael Samir Osman, Vasili Karas, Ramy Ahmed Soliman

问题 1: 长时间手术过程中更换手术服是否能够降低 SSI/PJI 的发生率? 若能,术中更换手术服的频率应为多少?

建议: 由于目前尚无研究表明感染发生率和手术服污染之间的时间关联性,因此我们无法建议或反对一个特定的术中手术服更换频率。然而我们仍建议当术中手术服湿透或出现破损时及时更换手术服。

证据等级: 共识。

投票: 同意: 97%; 反对: 2%; 弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

Gustav Neuber 在 1883 年首先使用无菌手术服,随后随着无菌手术服在手术室中的推广使用,SSI 发生率也随之下降。在这个手术服的模式转变发生之前,外科医生也许穿着自己最喜欢的外套进行手术,而这些外套很可能在之前的手术过程中已被污染^[1]。当时手术服的设计各异,但医学界对于何种设计最有利于预防 SSI 并没有共识。目前,有数据支持非透水性手术服更有利于减少 SSI,而一次性或循环使用手术服中哪一种更能预防深部 SSI 仍需深入研究^[2-7]。目前没有文献支持术中更换状态良好的手术服有利于减少 SSI 或 PJI 的发生。

若干研究证实,手术时间延长会导致手术室器械台和手套的污染概率增加,基于此,有理由相信手术时间延长也会导致手术服的污染概率升高。Dalstrom 等研究表明,随着手术时间延长,器械桌上托盘的污染率也不断上升:手术开始后 30 分钟内,托盘污染率为 4%;1 小时后污染率为 15%;2 小时后为 22%;4 小时后为 30%^[8]。Al -

Maiyah 等进行的一项 RCT 比较了两组 THA 手术中医生的手套更换频率。一组医生每 20 分钟更换一次手套,另一组医生只在置入假体时更换手套。研究结果表明每 20 分钟更换一次手套的医生中手套破损和污染的发生率明显低于另一组^[9]。Kaya 等进行了一项类似的实验,结果表明手术过程中每 90 分钟手套就会出现一次破损。作者建议外科医生在手术过程中每 90 分钟即应该更换一次手套^[10]。然而,目前没有公开数据证明在延长时间的关节置换手术中,更换手术服能最终减少污染,或更进一步,降低深部 SSI 的发生率。

Bible et 等比较了脊柱手术过程中非透水性手术服不同部位的清洁程度,发现在手术开始后平均 134 分钟后,手术服不同部位的污染率为 6%~48%。污染率最高的部位是手术服肩部(48%)和底部(26%),污染率最低的部位是胸口部位(6%)^[11]。在这项研究结果的基础上,有最小限度的证据表明在手术开始平均 134 分钟后,手术服表面不同部位出现不同程度的污染。Flaherty 等的研究也表明在接触血液 1 小时后手术服的通透性增高,增加了污

染发生的概率^[12]。在长时间手术过程中是否需要更换手术服以及更换的频率应为多少,仍需进一步的研究来回答。

由于没有确定性证据,术中是否更换手术服应由手术医生自己决定。然而,值得注意的是有相关研究证明手术时间的延长将直接导致 PJI 发生率的升高,应该尝试各种办法以促进手术的高效、快速完成^[13,14]。Kurtz 等统计了 69 663 例初次 TKA 患者,其中 1 400 例出现术后深部感染,并发现手术时间超过 120 分钟的患者感染概率是手术时间少于 120 分钟患者的 1.59 倍^[15]。一些来自欧洲的基于登记系统的研究和 ACS-NSQIP 证实了这些发现,并确定了手术时间是术后感染的独立危险因素^[16-18]。在最近一项包含 56 216 例 TKA 的基于美国登记系统的研究中,一项亚组分析发现,每延长 15 分钟手术时间 SSI 风险上升 9%(95%CI 4%~13%)^[19]。鉴于这一证据,应减少手术中耗时而又无益改善手术结果的步骤,以保证手术以快速、高效的方式完成。

总而言之,目前没有证据表明在长时间手术过程中更换手术服有利于降低 SSI 或 PJI 的发生率。然而,有数据表明手术时间的延长可增加手术室内包括术者在内的相关表面污染的概率,以及 SSI 的发生率。基于目前的文献结果,我们无法建议或反对在术中更换手术服,但应该注意的是,在确保安全和可行的前提下,应以快速、高效的方式完成手术。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Meade R. An Introduction to the History of General Surgery. Philadelphia, London and Toronto: W.B. Saunders; 1970.
[2] Bellchambers J, Harris JM, Cullinan P, Gaya H, Pepper JR. A prospective study of wound infection in coronary artery surgery. Eur J

- Cardiothorac Surg. 1999; 15: 45-50.
[3] Garibaldi RA, Maglio S, Lercer T, Becker D, Lyons R. Comparison of nonwoven and woven gown and drape fabric to prevent intraoperative wound contamination and postoperative infection. Am J Surg. 1986; 152: 505-509.
[4] Moylan JA, Fitzpatrick KT, Davenport KE. Reducing wound infections. Improved gown and drape barrier performance. Arch Surg. 1987; 122: 152-157.
[5] Ward WG Sr, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. Ann Surg. 2014; 259: 591-597.
[6] Blom A, Estela C, Bowker K, MacGowan A, Hardy JR. The passage of bacteria through surgical drapes. Ann R Coll Surg Engl. 2000; 82: 405-407.
[7] Blom AW, Barnett A, Ajitsaria P, Noel A, Estela CM. Resistance of disposable drapes to bacterial penetration. J Orthop Surg (Hong Kong). 2007; 15: 267-269.
[8] Dalstrom DJ, Venkatarayappa I, Manternach AL, Palcic MS, Heyse BA, Prayson MJ. Time-dependent contamination of opened sterile operating-room trays. J Bone Joint Surg Am. 2008; 90: 1022-1025.
[9] Al-Maiyah M, Bajwa A, Mackenney P, Port A, Gregg PJ, Hill D, et al. Glove perforation and contamination in primary total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Br. 2005; 87: 556-559.
[10] Kaya I, Ugras A, Sungur I, Yilmaz M, Korkmaz M, Cetinus E. Glove perforation time and frequency in total hip arthroplasty procedures. Acta Orthop Traumatol Turc. 2012; 46: 57-60.
[11] Bible JE, Biswas D, Whang PG, Simpson AK, Grauer JN. Which regions of the operating gown should be considered most sterile? Clin Orthop Relat Res. 2009; 467: 825-830.
[12] Flaherty AL, Wick TM. Prolonged contact with blood alters surgical gown permeability. Am J Infect Control. 1993; 21: 249-256.
[13] Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review. Surg Infect. 2017; 18: 722-735.
[14] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MG, Richart T. Prolonged operative time correlates with increased infection rate after total knee arthroplasty. HSS J. 2006; 2: 70-72.
[15] Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468: 52-56.
[16] Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. Acta Orthopa. 2010; 81: 542-547.
[17] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coelho R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. J Bone Joint Surg Br. 2005; 87: 844-850.
[18] Bohl DD, Ondeck NT, Darrith B, Hannon CP, Fillingham YA, Della Valle CJ. Impact of operative time on adverse events following primary total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2018; 33: 2256-2262.
[19] Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. J Bone Joint Surg Am. 2013; 95: 775-782.

Ibrahim El Ganzoury, Eoin Sheehan, Ahmed Nageeb Mahmoud, Ahmed Nageeb Mahmoud, Anthony Farrell

问题 2: 手术室人员所穿手术服的类型(一次性或者可重复使用)是否会影响骨科手术后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 不明确。目前低水平的证据表明一次性手术衣可能更有利于减少细菌在手术室中的传播。证明手术服类型对 SSI/PJI 影响的证据目前尚缺失。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 94%; 反对: 3%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

我们进行了一项基于 PRISMA 指南^[1]的系统综述, 尝试揭示手术服类型(一次性或重复使用)是否影响骨科手术后感染的发生率(图 1-1-4)。该研究在 Embase、Scopus、Cochrane、PubMed、谷歌学术搜索引擎上进行检索, 并以“Disposable gown”“Reusable gown”“Surgical

attire”“surgical gown”“orthopaedic”“arthroplasty”以及“infection”的组合为关键词, 不限文献发表年份。

初次检索并排除重复后得到 1 264 篇文献, 其中 1 224 篇文献由于标题或摘要不符合筛选标准而被排除。剩余 40 篇文献的全文内容被仔细检查, 其中 23 篇文献因图中所列原因被进一步排除。17 篇英文文献被收入并进行定量综合评价(图 1-1-4)。

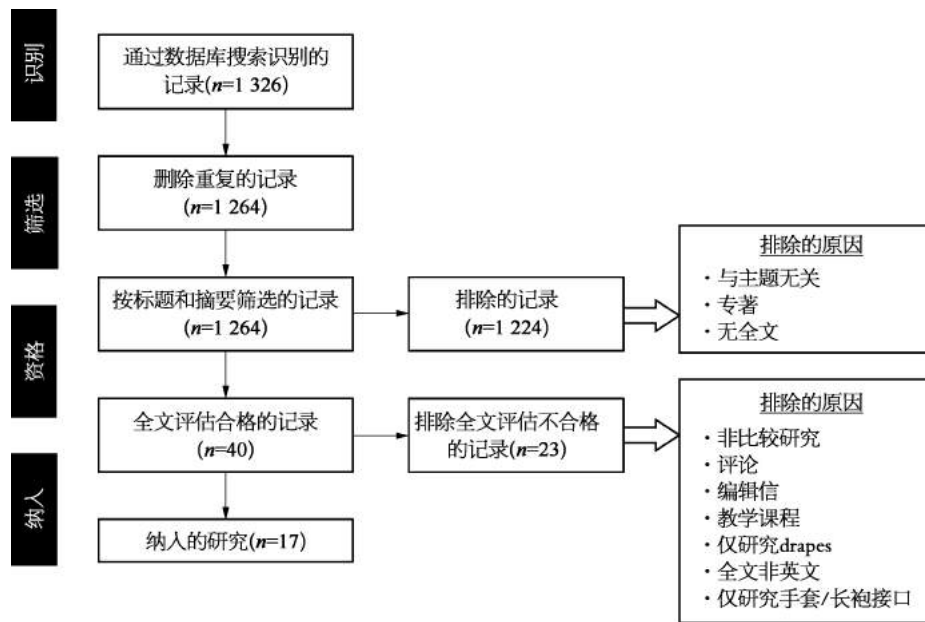


图 1-1-4 系统综述文献筛选过程

我们将 17 篇文献分为两组,第一组主要研究手术服材料和细菌穿透量以及手术室中污染程度的关系,第二组主要研究手术服类型和术后 SSI 发生率之间的关系。

17 篇文献中有 10 篇关注手术服污染^[2-12],包括手术服上细菌计数或穿透、空气污染和伤口污染;6 篇关注深部感染发生率^[13-18];1 篇对两方面都进行了关注^[19]。有 7 篇文献数据基于骨科手术,7 篇基于非骨科手术,2 篇基于非特定手术,1 篇是体外实验(表 1-1-17 和表 1-1-18)。基于 AAOS 观察和随机试验标准对 16 篇文献进行了质量评价,所有证据等级均介于中等到低等/有争议的证据之间^[20]。

尽管进行了数十年的研究,但仍然缺乏关于最佳无菌技术的某些方面的共识,包括手术服类型的选择^[21]。外科手术手套或手术服上的细菌、空气来源的细菌或备皮后皮肤上仍顽固存在的细菌及其造成的手术切口污染,都被认为是手术环境中感染的主要来源^[22]。

FDA 于 1993 年将外科手术服定义为“手术室人员在外科手术过程中穿着的外科服装,以保护手术患者和手术室人员免于微生物、体液和颗粒物质的传播”。基于它们在实验室研究中阻隔模拟细菌/污染滑石粉冲击穿透的能力,这些服装可以进一步细分为标准性能型或高性能型^[2]。测试试验在干燥和湿润样品上进行,并确定每种材料的阻隔指数。标准手术服需要 2.8 的阻隔指数,而阻隔指数为 6 被认为是不可穿透的,这是高性能手术服所必需的^[2]。

虽然证据尚存在争议,但研究者们似乎已达成共识,即无论接受何种外科手术,不透水的手术服都是减少患者术后 SSI/PJI 的重要保障^[21,23-26]。一次性纸质手术服在实验室中表现出较少的细菌传播,并且在手术室中表现出较低的污染率^[21]。研究表明,与一次性手术服相比,可重复

使用的手术服具有较高的冲击穿透率,特别是在前臂和大腿处^[21,25]。同样,就手术铺巾而言,研究表明,与非编织一次性铺巾相比,可重复使用的编织铺巾显示出更高的细菌渗透性^[27]。

尽管 2016 年 WHO 曾报道称“我们无法建议应该使用一次性还是可重复使用的铺巾和手术服”^[3],但是有一些实验室研究表明,一次性手术服的冲击穿透率较低,因此可能有利于降低细菌污染的概率^[21]。

手术服可以防止手术团队的皮肤和衣服直接接触到手术部位、术野或手术器械,以及防止细菌播散到空气中并进入手术区域和手术伤口,从而来预防 SSI^[28]。在本系统综述中,我们试图揭示手术服类型(一次性或可重复使用)和手术伤口感染风险之间的关系。

所有这些研究表明,由不同材料制成的一次性手术服(表 1-1-17)均显示出更好的抗手术服材料污染、空气细菌负荷和手术伤口污染的性能。根据这些结果,可以推断出低等级证据,即由聚酯或聚丙烯材料制成的一次性手术服以及全身排气服可更好地阻止细菌渗透,从而减少手术室空气污染和手术伤口污染。然而,在大多数研究中,仍有许多其他可能会影响细菌播散的变量未被控制。例如,手术室中人员数量是影响空气污染程度最重要的因素,而大多数研究并未考虑在内。另一项研究表明,可重复使用的手术服提供的屏障作用取决于在服装再加工过程中所有变量的控制情况,并且这种屏障作用随着洗涤次数的增加而减少^[29]。这些未解决的问题可能会减少从这些研究获得的证据。

虽然第一组研究的结果可能表明非一次性手术服可以通过减少手术服上、空气中或手术伤口中的细菌负荷来减少手术伤口感染,然而来自第 2 组(表 1-1-18)的研究产生了不同的结果。所有非随机研究都证实,使用一次性

表 1-1-17 关于手术服类型与细菌渗透相关性的研究

发表年份	手术类型	初步结果	手术服类型		结果/结论
			一 次 性	重复使用	
Alford (1973) ^[4]	非特定	手术服污染 (手术服阻止细菌渗透的指数)	纸质, 塑料	棉布	塑料连帽手术服的微生物污染比布或纸质手术服分别少 71.8% 和 57.3% ($P < 0.0005$)
Whyte (1976) ^[5]	THA	空气污染	一次性非编织型, 全身排气系统 (total body exhaust system, TBES)	可重复使用棉布手术服	一次性无纺布: 细菌数量减少 30%; 使用全身排气系统: 细菌颗粒减 10 倍 作者推荐一次性使用
Blomgren (1983) ^[19]	择期 THA	空气和伤口污染	一次性和 TBES	传统可重复使用布料	手术室中空气细菌计数和深部伤口感染率在传统布料组中显著更高
Whyte (1990) ^[6]	THA (主要)	空气污染	一次性聚酯纤维, TBES	传统棉布手术服	通过细菌空气采样器测量发现, 与可重复使用的手术服相比, 一次性手术服和全身排气系统 (TBES) 均能显著减少细菌在空气中的传播
Sanzén (1990) ^[2]	THA	空气污染	一次性非编织型或全身排气手术服	棉布	使用一次性手术衣和排气管, 空气污染的中位 CFU 显著减少。作者得出的结论是, 特别设计的洗手衣和排气管可以进一步减少清洁空气中水平已经较低的细菌空气污染程度
Scheibel (1991) ^[3]	THA	空气与伤口污染	一次性聚丙烯手术服	传统棉布服	聚丙烯工作服将传统通风手术室的空气细菌污染减少了 62%。关节置换术期间手术伤口的污染也减少了, 但并不明显
Verkalla (1998) ^[9]	择期冠状动脉搭桥术	空气污染	一次性聚丙烯空气服 (排气管)	棉布	使用一次性聚丙烯太空服 (以及其他保护措施), 可使细菌空气计数从 25 CFU/m ³ 降至 7 CFU/m ³ , 术后手术伤口污染也明显减少
Tammellin (2001) ^[10]	心胸外科手术	空气与伤口污染	一次性精密编织棉布服/聚酯纤维服	传统重复使用手术服	使用紧密编织的特殊洗手衣可以减少手术室中细菌和金黄色葡萄球菌的传播, 从而可以降低来自空气污染的手术伤口的风险
Lankester (2002) ^[11]	THA/TKA	手术服污染 (手术服抵抗细菌渗透的指数)	纤维 450	Theta Barrier 面料编织聚酯	与可重复使用的手术服相比, 一次性手术服可显著减少外科医生的腋窝 ($P = 0.02$)、腹股沟 ($P = 0.02$) 和肛门周围区域 ($P < 0.01$) 的细菌穿透率 作者建议不要在骨科植入手术中使用这些在本研究中经过测试的可重复使用的手术服
Ward (2014) ^[21]	清洁骨科手术	手术服污染 (手术服抵抗细菌渗透的指数)	一次性纸质手术服	可重复使用棉布手术服	未发现通过纸质手术服材料的细菌传播 (27 个手术服中的 0 个)。27 件可重复使用的棉质手术服中有 26 件发生了细菌传播 ($P < 0.001$)。作者表示, 一次性纸质手术服在实验室中的细菌传播较少, 手术室的污染率较低 由于有利于降低感染风险, 作者推荐这种类型的一次性纸质手术服用于所有手术病例, 特别是涉及内植物的手术
Sahu (2017) ^[12]	体外实验	手术服渗透	一次性编织聚酯, 一次性非编织	编织棉布, 聚酯纤维棉布	一次性无纺布对细菌的抵抗力最高, 而聚酯和棉花的细菌抵抗力最小

表 1-1-18 关于手术服类型与术后伤口感染相关性的研究

文献/年份	研究设计	手术类型	感 染 率		评 论
			一 次 性	可重复使用	
Moylan and Kennedy (1980) ^[13]	前瞻性/交叉设计(非随机)	一期伤口闭合, 包括可重复使用组中的清洁污染伤口	25/1100(2.27%)	74/1153(6.41%)	可重复使用的手术服细菌感染率明显高于一次性手术服
Baldwin (1981) ^[14]	前瞻性/交叉设计(非随机)	非特定	15/3236(1.1%)	35/3152(0.43%)	一次性铺巾和手术服使 SSI 从 1.1% 降至 0.43%(未进行统计分析)

(续表)

文献/年份	研究设计	手术类型	感染率		评论
			一次性	可重复使用	
Blomgren (1983) ^[19]	前瞻性/交叉设计(非随机,未经统计学分析)	THA	9/27(每个手术伤口清洗液的细菌生长数)	28/34	使用传统手术服时浅表 SSI 发生率略高于全身排气手术服
Garlbaldi (1984) ^[15]	前瞻性/随机化/盲法观察性试验	不同类型的择期手术。未提及清洁或清洁污染伤口的数量	5/226(2.2%)	6/268(2.2%)	使用一次性手术服和铺巾与使用可重复使用手术服和铺巾之间 SSI 的发生率没有差异
Moylan (1987) ^[16]	前瞻性/交叉设计	清洁和清洁污染的普外科手术	30/1060(2.83%)	73/1121(6.51%)	可重复使用的手术服细菌感染率明显高于一次性手术服
Bellchambers (1996) ^[17]	前瞻性/随机化	冠状动脉手术	13/250(5.2%)	12/236(5.08%)	对于可重复使用或一次性手术服和铺巾系统,腿部或胸部伤口 SSI 的发生率没有差异
Belkin (1998) ^[18]	前瞻性/交叉设计/盲法观察性试验(准 RCT 研究)	一期闭合的不同类型手术	108/2139(5.0%)	133/2223(6.0%)	使用一次性手术服和铺巾与使用可重复使用手术服和铺巾之间 SSI 的发生率没有差异

手术服可以显著^[13,14,16]或略微降低^[19]深部 SSI 的概率。但由于研究是非随机化且尚有许多未被发现的可能影响因素,由此得出的证据等级往往为低或非常低。另一方面,三项随机研究(两项随机试验,一项半随机对照试验)^[15,17,18]显示,有中度至低度证据表明,两种类型的服装具有类似的 SSI 发生率。同样,表 1-13-2 中的这些研究中有许多因素未被控制,这些因素可能会影响 SSI 的发生率。

手术服重复使用的次数及其完整性不属于任何研究结果测量的一部分。手术时长、BMI、预防性抗生素的使用、术野消毒和脱毛方法均是影响 SSI 的重要因素。手术类型也可能对细菌播散产生巨大影响^[28]。最后,由于多数研究已较陈旧,而早期研究中测试的许多手术服材料都经历了持续改进,因此较早的研究结果可能已不适用。值得一提的是,另有两项非英语研究表明^[29,30],可重复使用棉质手术服的 SSI 发生率明显高于其他材料手术服。然而,这两项研究的证据并不充分。

我们根据系统评价中纳入的研究结果,对 WHO 指南^[3]的证据进行了回顾分析,结果表明,与无菌可重复使用的编织物品相比,使用无菌一次性非编织铺巾和手术服并没有明显的优势或劣势,但相关证据等级均为中等和较低。同样,根据英国伦敦国家健康与临床卓越研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)的报道,在使用一次性和可重复使用的手术单和手术服之间,SSI 的发生率并没有差异^[31]。因此,NICE 建议以成本效益作为选择手术服类型的依据。一项案例研究的结果表明,如果考虑成本效益,则使用一次性非编织手术服对防止 SSI 更具成本效益。因为对于一次性手术服而言,直接购买所需花费是总成本中最重要的一部分,而对于可重复使用的手术服,最重要的成本因素是“重复使用次数”“洗涤和再加工成本”“单次手术使用的手术单数

量”三方面的综合作用^[32]。由于一次性手术服和手术单材料对于减少细菌污染或 SSI 发生率方面的优越性,当前的欧洲标准反对过度使用重复性的棉布和聚酯/棉混纺的手术服和手术单^[33],但该建议证据等级较低。

总之,现有的低水平证据表明,一次性手术服更能防止手术室中细菌的播散。对于 SSI 的总体发生率而言,当前中低等级的证据表明只要保持无菌和防水性,一次性和重复使用的手术服具有类似的预防 SSI 的能力。但是,由于相关证据等级不高,关于手术服类型选择的问题尚需更深入的研究。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264-269.
- [2] EN 13795 European standards on range of products in surgical theatres. Council Directive 93/42/EEC.
- [3] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>.
- [4] Alford DJ, Ritter MA, French ML, Hart JB. The operating room gown as a barrier to bacterial shedding. *Am J Surg*. 1973; 125: 589-591.
- [5] Whyte W, Vesley D, Hodgson R. Bacterial dispersion in relation to operating room clothing. *J Hyg (Lond)*. 1976; 76: 367-378.
- [6] Whyte W, Hamblen DL, Kelly IG, Laurellt AH, Laurellt G. An investigation of occlusive polyester surgical Clothing. *J Hosp Infect*. 1990; 15: 363-374.
- [7] Sanzen L, Carlsson AS, Walder M. Air contamination during total hip arthroplasty in an ultraclean air enclosure using different types of staff clothing. *J Arthroplasty*. 1990 Jun; 5(2): 127-130. PubMed PMID: 2358811
- [8] Scheibel JH, Jensen I, Pedersen S. Bacterial contamination of air and surgical wounds during joint replacement operations. Comparison of two different types of staff clothing. *J Hosp Infect*. 1991 Nov; 19(3): 167-174. PubMed PMID: 1685504
- [9] Verkkala K, Eklund A, Ojajarvi J, Tiittanen L, Hoborn J, Makela P. The conventionally ventilated operating theatre and air contamination control during cardiac surgery. Bacteriological and particulate matter control garment options for low level contamination. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998; 14: 206-210.
- [10] Tammelin A, Hambræus A, Ståhle E. Routes and sources of staphylococcus aureus transmitted to the surgical wound during cardiothoracic surgery: possibility of preventing wound contamination by use of special scrub suits. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22: 338-346.

- [11] Lankester BJ, Bartlett GE, Garneti N, Blom AW, Bowker KE, Bannister GC. Direct measurement of bacterial penetration through surgical gowns; a new method. *J Hosp Infect.* 2002; 50: 281 - 285.
- [12] Sahu SK, Panda BK, Jena S, Hembam U, Thakur S. An *in vitro* evaluation of bacterial penetration through different kinds of surgical drapes. *J Acad Microbiol.* 2017; 19: 105 - 108.
- [13] Moylan JA, Kennedy BV. The importance of gown and drape barriers in the prevention of wound infection. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 151: 465 - 470.
- [14] Baldwin BC, Fox IL, Russ C. Affect of disposable draping on wound infection rate. *Va Med.* 1981; 108: 477.
- [15] Garibaldi RA, Maglio S, Lerer T, Becker D, Lyons R. Comparison of nonwoven and woven gown and drape fabric to prevent intraoperative wound contamination and postoperative infection. *Am J Surg.* 1986; 152: 505 - 509.
- [16] Moylan JA, Fitzpatrick KT, Davenport KE. Reducing wound infections; improved gown and drape barrier performance. *Arch Surg.* 1987; 122: 152 - 157.
- [17] Bellchambers J, Harris JM, Cullinan P, Gaya H, Pepper JR. A prospective study of wound infection in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 15: 45 - 50.
- [18] Belkin NL. Are "barrier" drapes cost effective? *Today's Surg Nurse.* 1998; 20: 18 - 23.
- [19] Blomgren G, Hoborn J, Nyström B. Reduction of contamination at total hip replacement by special working clothes. *J Bone Joint Surg Br.* 1990; 72: 985 - 987.
- [20] AAOs Clinical Practice Guideline and Systematic Review Methodology. version 2. https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes_v2.0_Final.pdf.
- [21] Ward WG, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. *Annals of surgery.* 2014; 259(3): 591 - 597.
- [22] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *J Hosp Infect.* 1982; 3: 123 - 135.
- [23] Salassa TE, Swiontkowski MF. Surgical attire and the operating room: role in infection prevention. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1485 - 1492.
- [24] McHugh SM, Corrigan MA, Hill AD, Humphreys H. Surgical attire, practices and their perception in the prevention of surgical site infection. *Surgeon.* 2014; 12: 47 - 52.
- [25] Pissiotis CA, Komborozos V, Papoutsis C, Skrekas G. Factors that influence the effectiveness of surgical gowns in the operating theatre. *Eur J Surg.* 1997; 163: 597 - 604.
- [26] Rutala WA, Weber DJ. A review of single-use and reusable gowns and drapes in health care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22: 248 - 257.
- [27] Blom A, Estela C, Bowker K, MacGowan A, Hardy JR. The passage of bacteria through surgical drapes. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000; 82: 405 - 407.
- [28] Blowers R, McCluskey M. Design of operating-room dress for surgeons. *Lancet.* 1965; 2: 681 - 683.
- [29] Leonas KK. Effect of laundering on the barrier properties of reusable surgical gown fabrics. *Am J Infect Control.* 1998; 26: 495 - 501.
- [30] Whyte W, Hambræus A, Laurell G, Hoborn J. The relative importance of routes and sources of wound contamination during general surgery, I: non-airborne. *J Hosp Infect.* 1991; 18: 93 - 107.
- [31] Treggiari M, Benevento A, Caronno R, Dionigi R. The evaluation of the efficacy of drapes and gowns of nonwoven fabric versus drapes and gowns of cotton in reducing the incidence of postoperative wound infections. *Minerva Chir.* 1992; 47: 49 - 54.
- [32] Müller W, Jiru P, Mach R, Polaschek F, Fasching W. The use of disposable draping materials in the operating room and its effect on the postoperative wound infection rate. *Wien Klin Wochenschr.* 1989; 101: 837 - 842.
- [33] National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infections; prevention and treatment clinical guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg74>.
- [34] Baykasoglu A, Dereli T, Ylankran N. Application of cost/benefit analysis for surgical gown and drape selection; a case study. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 215 - 226.
- [35] CEN. Surgical clothing and drapes used as medical devices in healthcare facilities. Second Draft. Available at: <http://www.CEN/TC 205/WG 14 N 61>.

Mark J. Spangehl, David G. Lewallen, Brian M. Smith

问题 3: 在手术服袖口上使用封闭带是否会降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 目前没有直接证据表明在手术服袖口上使用封闭带会降低 SSI/PJI 的风险。然而,有证据表明,封闭带可防止颗粒从某些手术服系统的手术衣与手套界面流出,从而减少术野的污染和 SSI。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 91%;反对: 3%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

理论基础

尽管现代一次性手术服的袖子具有防水性,但在 60 多年前,手术服袖口的透水性,被认为是外科手术的潜在污染源^[1,2]。在某些情况下,手术服-手套界面的失效可导致血液和体液到达手术服穿着者的皮肤^[3-6]。

然而,不甚明确的是,手术服-手套界面也是患者的潜在污染源,因此是后续 PJI/SSI 的来源^[7]。一项使用新西兰关节登记系统 10 年数据的研究显示,使用手术头盔排气系统进行手术后 6 个月感染引起的再次手术风险增加,然而使用多因素回归分析的后续研究驳斥了后者的发现^[8-10]。据推测,一种潜在的污染机制可能是在手术服-手套界面处的颗粒流出,并且由头盔风扇产生的正气压迫使空气沿着套管向下流动,导致在手术服-手套界面处的颗粒逃逸。

手术服袖子材料的类型也可能影响颗粒从手术服-手

套界面逃逸出来的能力和颗粒的体积。在 Fraser 等的一项研究中,在穿手术服之前在手上涂上荧光粉,然后比较不同的手术服系统(一套标准手术服和 4 个手术头盔系统)荧光粉的溢出情况,发现所有手术服在手术服-手套界面均有一定程度的污染^[11]。然而,与其他 4 种手术服相比,某一种手术头盔-手术服系统的污染明显更多($P < 0.001$),而其他 4 种手术服系统之间并没有显著差异。污染最严重的手术服系统由更加塑化的材料制成,允许更深的折叠,并且在手术服-手套界面处具有较小的气密封。此外,作者还指出,塑化材料可以使手套进一步向远端移动,从而可能暴露出编织手术服。由于传统手术服与其他手术服-头盔系统之间的污染不存在统计学差异,因此不支持这样的假设,即手术服系统内的正压力是手术服-手套界面污染的主要驱动因素,反之主要驱动因素是手术服袖子的材料。

在 Young 等的研究中,与上述 Fraser 等的研究中类

似的手术服材料也被发现具有更大的污染^[12]。在这项研究中,作者指出,与标准手术服相比,头盔手术服系统的手术服-手套界面上的荧光粉末的逸出更多。该研究还测试了另一种手术服-头盔系统,其中手术服-手套连接处用铺巾用的胶带贴上并密封。胶带的使用阻止了颗粒在手术服-手套界面处的逸出。

也有一些建议提到可以对外科手术服进行改进以增加手术服-手套界面的安全性,例如在袖口上做一个小切口,并使拇指穿过,以减少潜在的手术污染^[13]。虽然这种改进方法已被提出,但很少有研究对这种理论上可降低 SSI 或 PJI 风险的方法进行测试。

在一项随机试验中,Shirley 等在 TKA 中分别使用正常的手术服与手术头盔系统,发现两者手术伤口污染率并无显著差异。他们还发现,在手术服-手套界面使用胶带不会改变污染率^[14]。

虽然没有研究直接将手术服-手套界面处的封闭状况与 SSI/PJI 的减少联系起来,但有证据表明该界面的封闭消除了作为可能污染源的粒子的排出,从而降低了潜在 SSI/PJI 的风险。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Beck WC, Collette TS. False faith in the surgeon's gown and surgical drape. *Am J Surg.* 1952; 83: 125 - 126.
[2] Laufman H, Eudy WW, Vandermoot AM, Harris CA, Liu D. Strike-through of moist contamination by woven and nonwoven surgical

- materials. *Ann Surg.* 1975; 181: 857 - 862.
[3] Edlich RF, Wind TC, Hill LG, Thacker JG. Creating another barrier to the transmission of bloodborne operative infections with a new glove gauntlet. *J Long Term Eff Med Implants.* 2003; 13: 97 - 101.
[4] Hamilton HW, Booth AD, Lone FJ, Clark N. Penetration of gown material by organisms from the surgical team. *Clin Orthop Relat Res.* 1979; 237 - 246.
[5] Meyer KK, Beck WC. Gown-glove interface: a possible solution to the danger zone. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995; 16: 488 - 490.
[6] Smith JW, Nichols RL. Barrier efficiency of surgical gowns. Are we really protected from our patients' pathogens? *Arch Surg.* 1991; 126: 756 - 763.
[7] Ward WG, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. *Ann Surg.* 2014; 259: 591 - 597. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f2d9.
[8] Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement?: the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 85 - 90. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24862.
[9] Smith JO, Frampton CMA, Hooper GJ, Young SW. the impact of patient and surgical factors on the rate of postoperative infection after total hip arthroplasty-a New Zealand Joint Registry Study. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1884 - 1890. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.021.
[10] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64, 566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 334 - 340. doi: 10.1302/0301-620X.98B3.36775.
[11] Fraser JF, Young SW, Valentine KA, Probst NE, Spanghel MJ. The gown-glove interface is a source of contamination: a comparative study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2291 - 2297. doi: 10.1007/s11999-014-4094-8.
[12] Young SW, Chisholm C, Zhu M. Intraoperative contamination and space suits: a potential mechanism. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24: 409 - 413. doi: 10.1007/s00590-013-1178-1.
[13] Fernández M, Del Castillo JL, Nieto MJ. Surgical gown's cuff modification to prevent surgical contamination. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015; 14: 474 - 5. doi: 10.1007/s12663-013-0607-3.
[14] Shirley OC, Bayan A, Zhu M, Dalton JP, Wiles S, Young SW. Do surgical helmet systems affect intraoperative wound contamination? A randomised controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137: 1565 - 1569. doi: 10.1007/s00402-017-2795-7.

Carlos M. Autorino, Fabio Catani, Andrew Battenberg, Andrea Giorgini

问题 4: 患者是否应在手术室戴口罩和手术帽以降低后续 SSI/PJI 的风险?

建议: 不明确。并未发现手术室内的人员使用口罩和手术帽对 SSI 发生率产生明显影响,根据目前有限的证据,无法支持或反对患者在手术室中使用口罩和手术帽。患者在手术室中使用口罩和手术帽可能通过减少空气中的微生物污染而降低 SSI/PJI 的发生率。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 93%; 反对: 4%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

手术期间从医护人员的口腔和鼻咽部排出的液滴含有微生物,最初外科口罩的设计目的便是阻止和过滤这些微生物。同样地,诸如手术帽等头部覆盖物也被用于防止头发和头皮脱落而导致的污染。

然而这些感染预防策略的有效性却受到质疑。研究表明,即使使用口罩,手术室中医护人员的对话仍会导致微生物污染^[1],并且口罩的阻隔性能会随着水分的积聚和口罩边缘的排气而降低^[2]。此外,已经明确,虽然口罩会减少嘴部前方的细菌扩散^[3],但对手术室内的整体细菌数

量没有影响^[4],这表明口罩仅仅是改变了细菌的扩散方向。另一方面,已经证明不使用头罩会使空气中的微生物污染增加 3~5 倍,并使伤口区域的细菌沉降增加 60 倍^[5,6]。然而,有两项研究发现使用头罩没有造成环境污染的差异^[7,8]。

当前临床研究尚未证明使用外科口罩对 SSI 发生率的影响,而对 PJI 发生率的影响尚未进行专门研究。一项针对 3 088 名普通外科手术患者的前瞻性随机试验发现,当使用口罩时,SSI 的发生率没有发生显著变化^[9]。一项包括骨科手术在内的 811 例患者的前瞻性随机试验同样发现,不刷手上台的手术室内其他人员不使用口罩对 SSI

的发生率并无显著影响^[10]。此外,对包含 2 113 名患者的 3 项临床试验进行的荟萃分析发现,使用口罩没有显著改变 SSI 的发生率^[11]。但值得注意的是,这些临床试验中很少包括骨科手术,而这些试验的 SSI 发生率相对较高(3.5%~11.5%),远远高于目前关节置换术中 SSI 和 PJI 的发生率。因此,必须谨慎看待这些研究结果。

尽管缺乏支持在手术室中使用口罩和手术帽的临床证据,但基于以下原因,不能反对患者在手术室中使用口罩和手术帽:

(1) 虽然目前的证据表明,不论医护人员使用外科手术口罩和帽子与否,SSI 没有明显差异,但没有研究调查手术期间患者戴手术口罩或帽子对 SSI 的影响。因此,任何建议都是将从手术室医护人员获得的证据推广到患者中。

(2) 关于 SSI 发生率的文献并没有研究对当天在手术室内跟在后面进行手术的其他未登记患者的影响。污染微粒(脱落的毛发等)对其他患者 SSI/PJI 的影响也未做研究。有研究显示手术顺序会影响 PJI 的风险^[12]。

(3) PJI 未被专门作为研究终点。

(4) 文献没有研究特殊人群中口罩的使用差异,例如鼻腔内携带 MRSA 者。这些人群若不使用口罩或帽子可能会影响 SSI/PJI 发生率。

(5) 手术室中空气的微生物污染可能是 PJI 致病机制中未被充分认识的因素^[13]。手术室中手术帽的使用可能可以通过减少微生物空气污染来降低 SSI/PJI 的风险。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Letts RM, Doermer E. Conversation in the operating theater as a cause of airborne bacterial contamination. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65: 357 - 362.
- [2] Edmiston CE, Seabrook GR, Cambria RA, Brown KR, Lewis BD, Sommers JR, et al. Molecular epidemiology of microbial contamination in the operating room environment: Is there a risk for infection? *Surgery.* 2005; 138: 573 - 579; discussion 579 - 582. doi: 10.1016/j.surg.2005.06.045.
- [3] McLure HA, Talboys CA, Yentis SM, Azadian BS. Surgical face masks and downward dispersal of bacteria. *Anaesthesia.* 1998; 53: 624 - 626.
- [4] Ritter MA, Eitzen H, French ML, Hart JB. The operating room environment as affected by people and the surgical face mask. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 147 - 150.
- [5] Friberg B, Friberg S, Ostensson R, Burman LG. Surgical area contamination — comparable bacterial counts using disposable head and mask and helmet aspirator system, but dramatic increase upon omission of head-gear: an experimental study in horizontal laminar air-flow. *J Hosp Infect.* 2001; 47: 110 - 115. doi: 10.1053/jhin.2000.0909.
- [6] Hubble MJ, Weale AE, Perez JV, Bowker KE, MacGowan AP, Bannister GC. Clothing in laminar-flow operating theatres. *J Hosp Infect.* 1996; 32: 1 - 7.
- [7] Ritter MA, Eitzen HE, Hart JB, French ML. The surgeon's garb. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 204 - 209.
- [8] Humphreys H, Russell AJ, Marshall RJ, Ricketts VE, Reeves DS. The effect of surgical theatre head-gear on air bacterial counts. *J Hosp Infect.* 1991; 19: 175 - 180.
- [9] Tunevall TG. Postoperative wound infections and surgical face masks: a controlled study. *World J Surg.* 1991; 15: 383 - 387; discussion 387 - 388.
- [10] Webster J, Croger S, Lister C, Doidge M, Terry MJ, Jones I. Use of face masks by non-scrubbed operating room staff: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg.* 2010; 80: 169 - 173. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05200.x.
- [11] Vincent M, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD002929. doi: 10.1002/14651858.CD002929.pub3.
- [12] Chen AF, Kheir MM, Greenbaum JM, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Surgical case order has an effect on the risk of subsequent periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2234 - 2238. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.029.
- [13] Parvizi J, Barnes S, Shohat N, Edmiston CE. Environment of care: Is it time to reassess microbial contamination of the operating room air as a risk factor for surgical site infection in total joint arthroplasty? *Am J Infect Control.* 2017; 45: 1267 - 1272. doi: 10.1016/j.ajic.2017.06.027.

Simon W. Young

问题 5: 长时间手术期间更换手套是否可降低 SSI/PJI? 如果是,在手术过程中手套的更换频率如何?

建议: 术中更换手套可以通过减少污染来降低关节置换术后 SSI/PJI 的风险。根据以往研究,铺巾后、在接触内植物之前或手套出现肉眼可见的破损时,应更换手套。手套也应至少每 60~90 分钟更换一次,因为污染和手套破损率会随着手术时间的延长而增加。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 92%; 反对: 5%; 弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

佩戴双层手套是外科医生在许多外科亚专科中广泛使用的技术,目的是尽量减少手术部位的污染^[1,2]。手套的微生物污染率随手术时间的延长而增加,这使得在长时间手术过程中需要更换手套^[3]。然而,尚未有任何研究评估更换手套与 SSI/PJI 风险之间的直接关系。此外,关于手套更换的最佳频率也没有确凿证据。

多项研究表明,在 TJA 手术中,术中手套微生物污染率为 3.4%~30%^[2,4-8]。各研究中污染评价结果的高度不

统一性可归因于不同研究所采用的量化污染的方法不同。其他因素,例如手术室的通风,也可能影响手术手套污染的比率。大多数研究是观察性研究,仅报道了手术中的绝对污染率。这些研究没有比较在清洁的骨科手术过程中,更换与不更换手套之间污染率的差异。然而,在一项包含 102 名手术团队成员的随机试验中,Ward 等研究证明,在清洁的骨科手术开始 1 小时后更换手套可显著降低术中手套污染率(13% vs. 23%)^[2]。

关于在手术过程中更换手套的最佳频率目前尚存在争议。大多数研究建议在铺巾后更换手套,因为铺巾过程

对空气层流的扰动会导致高污染率^[4,7,9]。其他研究建议在接触内植物之前更换手套,以防止病原体转移到新假体上^[2]。但无论污染率如何,破损的手套都无法作为防止污染的保护屏障^[10]。因此,每当发现手套出现肉眼可见的破损时,应该更换手套,这种情况大多出现在手术开始(93±50)分钟后^[11]。在相关研究中,推荐的手套更换时机的各不相同,大致范围是每20~90分钟更换一次^[8,11-13],同时,在截骨完成之后、置入假体之前也应当更换手套^[14]。

虽然没有研究证明术中更换手套与TJA后SSI/PJI发生率之间的直接关系,但对其他类型手术的研究表明,术中更换手套可减少术后SSI的发生^[15,16]。由于关节置换手术后的PJI发生率很低,发生一例PJI所需进行的手术量非常大,因此以PJI为主要结果进行RCT在现实中不甚可行。此外,由于关节置换手术的独特性和所使用假体成分的特殊性,来自其他类型外科手术的研究结果的借鉴性不高。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Phillips S. The comparison of double gloving to single gloving in the theatre environment. *J Perioper Pract.* 2011; 21: 10-15. doi: 10.1177/175045891102100101.
- [2] Ward WG, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. *Ann Surg.* 2014; 259: 591-597. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f2d9.
- [3] Bukhari SS, Harrison RA, Sanderson PJ. Contamination of surgeons' glove fingertips during surgical operations. *J Hosp Infect.* 1993; 24:

- 117-121.
- [4] McCue SF, Berg EW, Saunders EA. Efficacy of double-gloving as a barrier to microbial contamination during total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63: 811-813.
- [5] Ritter MA, French ML, Eitzen H. Evaluation of microbial contamination of surgical gloves during actual use. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 303-306.
- [6] Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, et al. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 886-889.
- [7] Beldame J, Lagrave B, Lievain L, Lefebvre B, Frebourg N, Dujardin F. Surgical glove bacterial contamination and perforation during total hip arthroplasty implantation: when gloves should be changed. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012; 98: 432-440. doi: 10.1016/j.otsr.2011.10.015.
- [8] Al-Maiyah M, Bajwa A, Mackenney P, Port A, Gregg PJ, Hill D, et al. Glove perforation and contamination in primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 556-559. doi: 10.1302/0301-620X.87B4.15744.
- [9] Dawson-Bowling S, Smith J, Butt D, Cottam H, Umasankar S, Armitage A. Should outer surgical gloves be changed intraoperatively before orthopaedic prosthesis implantation? *J Hosp Infect.* 2011; 78: 156-157. doi: 10.1016/j.jhin.2011.02.014.
- [10] Misteli H, Weber WP, Reck S, Rosenthal R, Zwahlen M, Fueglistaler P, et al. Surgical glove perforation and the risk of surgical site infection. *Arch Surg.* 2009; 144: 553-558; discussion 558. doi: 10.1001/archsurg.2009.60.
- [11] Kaya I, Uğraş A, Sungur I, Yilmaz M, Korkmaz M, Cetinus E. Glove perforation time and frequency in total hip arthroplasty procedures. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012; 46: 57-60.
- [12] Demircay E, Unay K, Bilgili MG, Alataca G. Glove perforation in hip and knee arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2010; 15: 790-794. doi: 10.1007/s00776-010-1547-0.
- [13] Al-Habdan I, Sadat-Ali M. Glove perforation in pediatric orthopedic practice. *J Pediatr Orthop.* 2003; 23: 791-793.
- [14] Carter AH, Casper DS, Parvizi J, Austin MS. A prospective analysis of glove perforation in primary and revision total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 1271-1275. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.021.
- [15] Rehman A, Rehman AU, Rehman TU, Freeman C. Removing outer gloves as a method to reduce spinal surgery infection. *J Spinal Disord Tech.* 2015; 28: E343-E346. doi: 10.1097/BSD.0b013e31829046ca.
- [16] Zdanowski Z, Danielsson G, Jonung T, Norgren L, Ribbe E, Thörne J, et al. Intraoperative contamination of synthetic vascular grafts. Effect of glove change before graft implantation. A prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 19: 283-287. doi: 10.1053/ejvs.1999.1035.

Setor Kunutsor, Ashley Blom, Victor Hernandez, Karen Goswami

问题 6: 外科医生及手术室人员穿鞋的方式(即手术室专用鞋、不戴鞋套的户外鞋,戴鞋套的户外鞋)是否会影响骨科手术患者SSI/PJI的发生率?

建议: 几乎没有证据表明使用专用的手术室用鞋会影响SSI/PJI的发生率。但是,鉴于外用鞋可能会受到严重污染,因此我们建议不要在骨科手术中穿户外鞋或者穿上鞋套,以防止户外鞋与手术室地面接触。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 94%;反对: 4%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

尽管鞋底是感染性病原体的可能载体,但目前还没有研究发现穿鞋的方式(手术室专用鞋和户外鞋)与骨科手术患者SSI/PJI增加或减少之间的直接联系。然而,已发表的研究结果表明,手术室专用鞋或手术室鞋套可能参与构成了SSI/PJI的感染途径。在一项研究中,研究人员评估了工作日开始和结束时手术室的细菌污染程度,并将结果与户外鞋进行了比较,结果显示两种鞋都存在导致术后伤口感染的病原菌。然而,户外鞋使所受污染更加严重。此外,在工作日结束时从手术室专用鞋中取

出的细菌样本比在工作日开始时采集的细菌样本污染程度更低^[1]。

一项单独的研究评估了一间通用手术室中地板上的细菌菌落计数,发现使用手术室鞋套显著增加了菌落计数,而不使用鞋套则没有显著增加菌落计数^[2]。然而,两者的平均细菌菌落计数并没有显著差异。另一项研究明确了医护人员和探视者穿着鞋套对感染率以及重症监护治疗病房(intensive care unit, ICU)的病死率和住院时间的影响,发现使用鞋套无助于预防常见ICU病原体导致的感染^[3]。然而,在使用鞋套的时期,与不使用鞋套的时期相比,感染率更高。英国的一项研究得出结论,“日间”

手术不需要使用保护套鞋,例如被分类为简单的当日出入院手术的疝修补术、静脉曲张手术和单纯腹腔镜检查等手术^[4]。这就提出了一个重要的问题:我们是否应该根据门诊与住院手术的不同而改变穿鞋的方法?

不同研究结果各异。Copp 等分别检查了使用和不使用防护鞋时手术室地面的污染情况,发现防护鞋套减少了细菌在手术室内的传播^[5]。目前没有证据表明户外鞋会增加感染风险。但是,据报道,更换鞋子或使用鞋套的过程可能导致医护人员手的污染^[6]。一项研究检查了 18 名受试者在接触鞋套后手的污染状况,发现他们手上检测到的微生物很可能来源于他们的户外鞋^[7]。Ayli 研究了手术室环境对术后伤口感染中的影响,他指出,使用手术消毒脚垫虽然具有主动性预防的目的,但实际上可能会增加进入手术室的人员鞋底的微生物数量^[8]。

根据当前证据,没有证据支持穿鞋方式与骨科手术患

者 SSI 和(或)PJI 发生率之间的直接联系。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Amirfeyz R, Tasker A, Ali S, Bowker K, Blom A. Theatre shoes — a link in the common pathway of postoperative wound infection? *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89: 605–608. doi: 10.1308/003588407X205440.
- [2] Humphreys H, Marshall RJ, Ricketts VE, Russell AJ, Reeves DS. Theatre over-shoes do not reduce operating theatre floor bacterial counts. *J Hosp Infect.* 1991; 17: 117–123.
- [3] Ali Z, Qadeer A, Akhtar A. To determine the effect of wearing shoe covers by medical staff and visitors on infection rates, mortality and length of stay in Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci.* 2014; 30: 272–275.
- [4] Weightman NC, Banfield KR. Protective over-shoes are unnecessary in a day surgery unit. *J Hosp Infect.* 1994; 28: 1–3.
- [5] Copp G, Slezak L, Dudley N, Mailhot CB. Footwear practices and operating room contamination. *Nurs Res.* 1987; 36: 366–369.
- [6] Hughes SP, Anderson FM. Infection in the operating room. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 754–755.
- [7] Carter R. The journal of infection control nursing. Ritual and risk. *Nurs Times.* 1990; 86: 63–64.
- [8] Ayliffe GA. Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection. *Rev Infect Dis.* 1991; 13 Suppl 10: S800–804.

1.14 手术室(手术区域)

Justinas Stucinkas, David Jahoda, Timothy Brown

问题 1: 手术期间应在何时打开器械箱以最大限度地降低污染风险?

建议: 器械箱打开时间应尽可能地接近手术开始时间。一旦打开,器械箱在未使用时应该用无菌手术单或手术巾覆盖。

证据等级: 中等。

投票: 同意: 97%;反对: 2%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

几十年来,手术室内空气来源的细菌对手术切口的污染已经得到了充分重视^[1-4]。Pasquarella 等^[5]证明了空气来源的颗粒是关节置换手术后早期 SSI 的污染源之一。由于手术器械在手术过程中可被空气来源的颗粒和微生物污染,因此即使手术区域没有受到严重污染,手术器械也可以成为污染源^[6]。已经研究证明,手术器械包在灭菌后被污染会增加骨科手术患者的深部 SSI 的发生率^[7]。

在整个围术期,手术室中的空气污染不是恒定的。布朗等^[8]证明在术前消毒与铺巾期间空气中的细菌计数比手术进行时高 4.4 倍,因此作者建议在完成术前消毒与铺巾后再打开器械箱。Chauveaux 等^[9]也注意到在患者肢体准备和铺巾期间空气中的污染物增加了 4 倍,因此也建议在铺巾完成之前不要打开器械箱。

有两篇文章清晰阐释了骨科手术器械污染率的时间依赖性。Dalstrom 等^[10]将打开的器械箱置于手术室中并使手术器械暴露在环境中,而手术室中没有正在进行的手

术,只有少量的人员走动。他们发现了打开的器械箱的污染率呈现时间依赖性,暴露 30 分钟后有 4% 的器械箱被污染,而相比之下,暴露 4 小时后污染的箱子占比达到 30%。打开后用无菌手术单覆盖的箱子污染率明显较低($P = 0.02$)。虽然这一发现没有明确指出无菌器械箱暴露在开放环境中多长时间会导致其受污染至不可接受的程度(即可能导致手术伤口感染),作者证明了打开的器械箱的暴露时间与细菌污染风险之间存在直接关联,使用无菌手术巾覆盖内植物可以显著降低风险。Bible 等^[11]同样证明了无菌巾的保护作用,但并未发现污染率的时间依赖性。在他们的研究中,相比于未覆盖的内植物,在置入之前被无菌巾覆盖的假体污染率明显较低(16.7% vs. 2%)。用无菌巾覆盖手术器械箱这一简单实用的步骤能够显著降低污染的风险。

因此,无论预期的手术时间如何,一旦器械箱打开,无菌巾覆盖内植物器械箱是降低污染风险简单而有效的方法。基于有限的证据,可以得出一个中等证据等级的结论,即术前器械箱应保存在无菌包中,并且只有在完成消

毒和铺巾后才能打开。此外,器械应在尽可能接近手术开始的时间打开,因为器械打开并暴露于手术室环境后的污染率呈时间依赖性。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *J Hosp Infect.* 1982; 3: 123-135.
 [2] Duguid JP, Wallace AT. Air infection with dust liberated from clothing. *Lancet.* 1948; 2: 845-849.
 [3] Howarth FH. Prevention of airborne infection during surgery. *Lancet* 1985; 1: 386-388.
 [4] Lidwell OM. Clean air at operation and subsequent sepsis in the joint. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 91-102.
 [5] Pasquarella C, Pitzurra O, Herren T, Poletti L, Savino A. Lack of influence of body exhaust gowns on aerobic bacterial surface counts in a

- mixed-ventilation operating theatre. A study of 62 hip arthroplasties. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 2-9.
 [6] Saito Y, Kobayashi H, Uetera Y, Yasuhara H, Kajjura T, Okubo T. Microbial contamination of surgical instruments used for laparotomy. *Am J Infect Control.* 2014; 42: 43-47. doi: 10.1016/j.ajic.2013.06.022.
 [7] Dancer SJ, Stewart M, Coulombe C, Gregori A, Viridi M. Surgical site infections linked to contaminated surgical instruments. *J Hosp Infect.* 2012; 81: 231-238. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.023.
 [8] Brown AR, Taylor GJ, Gregg PJ. Air contamination during skin preparation and draping in joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78: 92-94.
 [9] Chauveaux D. Preventing surgical-site infections: measures other than antibiotics. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101: S77-S83. doi: 10.1016/j.otsr.2014.07.028.
 [10] Dalstrom DJ, Venkatarayappa I, Manternach AL, Palcic MS, Heyse BA, Prayson MJ. Time-dependent contamination of opened sterile operating-room trays. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 1022-1025. doi: 10.2106/BJS.G.00689.
 [11] Bible JE, O'Neill KR, Crosby CG, Schoencker JG, McGirt MJ, Devin CJ. Implant contamination during spine surgery. *Spine J.* 2013; 13: 637-640. doi: 10.1016/j.spinee.2012.11.053.

Jon Goosen, Karan Goswami, Myrthe C.L. Hoekstra

问题 2: 使用器械盆是否会增加手术器械污染和骨科手术患者 SSI/PJI 的发生率?

建议: 不明确。基于微生物污染数据,我们建议不要在手术期间使用装满液体并处于持续打开状态的器械盆。然而,器械盆的污染与后续 SSI/PJI 发展之间的独立关联仍不清楚。

证据等级: 中等。

投票: 同意: 91%; 反对: 4%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在骨科手术室中使用器械盆(装有无菌水的器具)的目的是在重复使用之前,能够对手术器械进行清洗并清除组织碎片,随后储存。虽然仍有建议强调继续使用器械盆^[1,2],但有些研究表明这些器械盆中存在不同程度的细菌污染,污染比率为 2.2%~74.4%^[3-8]。

在一项随机对照试验中,Lindgren 等研究了在初次关节置换术中取自器械盆中的无菌水($n=47$)或 0.05% 氯己定($n=53$)溶液的样品的微生物培养阳性率^[8]。从无菌水样品的细菌培养阳性率为 9%,而氯己定溶液为 0($P=0.0045$)。手术后 6 周早期伤口并发症的二次分析显示,无菌水盆组的 SSI 发生率较高(6.4% vs. 1.9%),然而,由于统计效力不足,这一趋势并没有统计学意义($P=0.339$)。

另有四项前瞻性观察研究也明确了手术器械盆内存在细菌生长^[3,4,6,7]。在一系列连续入组的择期骨科病例中,Andersson 等研究表明,21 个器械盆中有 13 个(61.9%)的冲洗液在手术结束时存在细菌污染。在这些阳性病例中的 CFU 范围为 8.3~226.5 CFU/L,主要为表皮葡萄球菌或白喉杆菌^[7]。Baird 等在随机选择的骨科手术($n=78$)中,从器械盆内的液体取样并培养,发现样本污染率为 74.4%。在他们的研究中,有 59% 的阳性样本具有多重微生物信号,有 12% 阳性样本的微生物 CFU 超过 100 CFU/100 mL^[4]。同样,Anto 等研究表明从器械盆中

取出的样品细菌污染率为 23.8%^[3]。器械盆内的平均放置的器械数量为 46 件(范围 12~74 件)。凝血酶阴性葡萄球菌是最主要的污染细菌。在术后 6 个月的随访中,没有与污染样本相关的患者浅表或深部 SSI 的症状。

相比之下,Glait 等 46 例初次髋或膝关节置换术中用于清洗和储存器械的液体样品,46 例中只有 1 例(2.2%)检测出细菌生长阳性^[5],样品总体细菌污染率低于其他研究。然而,这项研究使用了单个拭子进行取样培养,而不是其他研究中使用的液体等分样品,这可能是该研究结果与其他研究结果不同的原因。此外,在一项包含 87 例 TJA 的研究中,Jonsson 等将拭子放置在运送培养基中送检,发现 87 个拭子中有 12 个(24.1%)培养结果呈阳性,这表明器械盆是手术中最易被污染的部位。同样,术中污染无法与临床长期随访的感染率相关联。作者认为,一个更大的多因素分析研究可能能够确定这种术中污染的独立影响^[6]。

尽管更大范围的文献信息表明,器械盆可能是术中污染源,但外科医护人员仍然经常接受培训,要使用这些器械盆作为器械去污的方式,因此他们可能仍会在手术室中使用器械盆^[1]。例如外科医师协会建议“在无菌区域应有一盆无菌水用于浸泡和清洁器械”^[1]。此外,Beauclair 等最近提出了使用无菌水盆“对可重复使用的手术器械中进行湿润和去除杂质”的重要性^[2]。AORN 和手术技师协会之前也建议使用器械盆,以便保持手术器械在擦拭后的清

洁和湿润^[2]。然而,这些建议与报道器械盆污染的研究形成鲜明对比。

总之,已有研究证实手术器械盆中的液体会细菌生长^[3-6],并表明这可能是术中污染的来源之一。然而,术中器械盆污染与术后 SSI/PJI 之间的关系目前仍不清楚^[6]。尽管如此,在对抗骨科感染的过程中,应该努力消除每种可能的细菌污染源^[9]。因此,我们主张放弃在手术室中使用器械盆,直到有更充分的证据证明使用器械盆的必要性。

有独立的研究表明,用稀释的抗菌溶液(如葡萄糖酸氯己定或稀释的聚维酮碘溶液替代无菌水)可能有助于降低器械盆中微生物污染的发生率^[8,10]。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Association of Surgical Technologists. Surgical technology for the surgical technologist: a positive care approach. Boston, MA; Cengage

- Learning; 2012.
- [2] Beauclair S. The surgical instrument protection team. Healthcare Purchasing News. 2016; 46. www.hpnonline.com/cc/pdfs/1609CEU.pdf.
- [3] Anto B, McCabe J, Kelly S, Morris S, Rynn L, Corbett-Fecney G. Splash basin bacterial contamination during elective arthroplasty. J Infect. 2006; 52: 231–232. doi: 10.1016/j.jinf.2005.06.013.
- [4] Baird RA, Nickel FR, Thrupp LD, Rucker S, Hawkins B. Splash basin contamination in orthopaedic surgery. Clin Orthop Relat Res. 1984; 129–133.
- [5] Glait SA, Schwarzkopf R, Gould S, Bosco J, Slover J. Is repetitive intraoperative splash basin use a source of bacterial contamination in total joint replacement? Orthopedics. 2011; 34: e546–e549. doi: 10.3928/01477447-20110714-06.
- [6] Jonsson EÖ, Johannesdottir H, Robertsson O, Mogensen B. Bacterial contamination of the wound during primary total hip and knee replacement. Median 13 years of follow-up of 90 replacements. Acta Orthop. 2014; 85: 159–164. doi: 10.3109/17453674.2014.899848.
- [7] Andersson BM, Lidgren L, Schalén C, Steen A. Contamination of irrigation solutions in an operating theatre. Infect Control. 1984; 5: 339–341.
- [8] Lindgren KE, Pelt CE, Anderson MB, Peters CL, Spivak ES, Gilliland JM. Corrigendum to “A chlorhexidine solution reduces aerobic organism growth in operative splash basins in a randomized controlled trial” [Journal of Arthroplasty (2018) 211–215]. J Arthroplasty. 2018; 33: 1305. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.016.
- [9] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. J Hosp Infect. 1982; 3: 123–135.
- [10] Knobben BAS, van der Mei HC, van Horn JR, Busscher HJ. Transfer of bacteria between biomaterials surfaces in the operating room — an experimental study. J Biomed Mater Res A. 2007; 80: 790–799. doi: 10.1002/jbm.a.30978.

Michael J Petrie, Rob Nelissen, Anil Gambhir

问题 3: 术中更换电刀头会降低 SSI/PJI 的发生率吗?

建议: 虽然在手术过程中电刀头明显可能受到污染,但没有研究能够证明电刀头暴露的时间与其污染之间的关系。然而,在已知感染的情况下,例如 PJI 的一期翻修或二期翻修术中,我们建议在新假体置入之前更换电刀头。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

理论基础

无菌技术是预防 SSI 和 PJI 的基础。众所周知,无菌手术设备可能在术中被污染,包括手套、手术服、无影灯手柄,甚至直接进入术野的器械,如吸引器导管头^[1-6]。关于可能污染手术部位的手术设备例如吸引器导管头,已经颁布了相关的建议^[7]。

在骨科手术过程中经常使用电刀来切割软组织并止血。在皮肤病学文献中首次发现了电刀头的污染,文献显示金黄色葡萄球菌可从组织转移到电刀头,反之亦然^[8]。沙希等首次研究了骨科手术中电刀头的污染情况^[9]。研究人员从 25 个初次 THA 和 25 个无菌髋关节翻修术中收集了电刀头并进行微生物培养,5 个未使用的电刀头被作为阴性对照。4%初次 THA 和 8%非感染性髋关节翻修术中的电刀头培养出了微生物,阴性对照组未出现培养阳性。因此,初次组的培养阳性率是翻修组的 2 倍^[9]。

虽然翻修手术时间明显长于初次置换手术,但在后一研究中,电刀头暴露时间与污染率之间没有明显关联。Abdelaziz 等观察了初次和非感染性翻修的髋/膝关节置换术中电刀的污染率,发现初次置换术中电刀头污染的发

生率较高(分别为 10%和 4%)^[10]。所有阴性对照细菌培养都呈阴性。但该研究也未能发现电刀头暴露时间与污染率之间的关系^[10]。此外,他们还注意到在感染性翻修术中电刀头的高污染率(15/50,30%)。

总之,电刀头在手术过程中易受污染。然而,这种污染的临床意义仍不明确。需要进行更大规模的随机研究,以确定这种污染是否是后续 SSI/PJI 的来源,但由于 SSI/PJI 总体发生率较低,研究所需样本量过大,因此可能难以实行。鉴于在感染病例中发现的高污染率,因此建议在新假体置入之前更换电刀头。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Givissis P, Karataglis D, Antonarakos P, Symeonidis PD, Christodoulou A. Suction during orthopaedic surgery. How safe is the suction tip? Acta Orthop Belg. 2008; 74: 531–533.
- [2] Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, et al. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. J Bone Joint Surg Br. 1999; 81: 886–889.
- [3] Robinson AH, Drew S, Anderson J, Bentley G, Ridgway GL. Suction tip contamination in the ultraclean-air operating theatre. Ann R Coll Surg Engl. 1993; 75: 254–256.
- [4] Mulcahy DM, McCormack D, McElwain JP. Intraoperative suction catheter tip contamination. J R Coll Surg Edinb. 1994; 39: 371–373.
- [5] Greenough CG. An investigation into contamination of operative suction. J Bone Joint Surg Br. 1986; 68: 151–153.

- [6] Strange-Vognsen HH, Klareskov B. Bacteriologic contamination of suction tips during hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1988; 59: 410-411.
- [7] Aljaniipour P, Karam J, Llinás A, Vince KG, Zalavras C, Austin M, et al. Operative environment. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 49-64. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.031.
- [8] Bennett RG, Kraffert CA. Bacterial transference during electrodesiccation and electrocoagulation. *Arch Dermatol*. 1990; 126: 751-755.
- [9] Shahi A, Chen AF, McKenna PB, Roberts AL, Manrique J, Belden KA, et al. Bacterial contamination in tips of electrocautery devices during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1410-1413. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.011.
- [10] Abdelaziz H, Zahar A, Lausmann C, Gehrke T, Fickenscher H, Suero EM, et al. High bacterial contamination rate of electrocautery tips during total hip and knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2018. doi: 10.1007/s00264-018-3822-1.

Federico J, Burgo, Alfredas Smailys, L. Zeniauskas, Luciano Ravetti, Francisco Javier Cabo

问题 4: 手术期间是否应定时更换吸引器头? 如果是, 频率如何?

建议: 是, 手术过程中应定期更换吸引器头。虽然尚未明确多长时间需要更换, 但我们相信应该每 60 分钟更换一次。研究表明, 吸引器头在手术过程中会受到污染, 且污染率随着手术时间的延长而增高。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 85%; 反对: 9%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

据报道, 在外科手术过程中吸引器头会被污染^[1-7]。由大量通过吸引器头的空气带来的空气中的细菌、与患者皮肤的接触或医护人员不恰当的操作都有可能造成吸引器头的污染。有研究称, 在骨科领域, 传统/非层流手术室内^[4,6-8]的吸引器头污染率高达 37%~65%, 超净/层流流动手术室的污染率高达 4.6%~41%^[2,5]。葡萄球菌属(凝血酶阴性和表皮葡萄球菌)是主要病原菌, 其导致的吸引器头污染占所有污染案例的 34%~100%^[1,2,4-8]。

只有 Givissis 等的一项研究报道了一名患者因感染了与吸引器头污染菌相同的细菌导致的深部伤口感染^[4]。目前没有其他研究明确吸引器头污染与深部或浅表伤口感染之间存在关联。此外, 有两项研究表明了吸引器头的使用时间与污染率之间的关系。Greenough 等^[6]研究发现在手术开始后(吸引器使用)中位 82 分钟时吸引器头的污染率为 37%(11/30), 而手术开始后中位时间 17 分钟时, 吸引器头污染率为 3.3%(1/30)。Givissis 等^[4]研究表明, 在持续时间少于 1 小时的手术中, 吸引器头微生物培养阳性率仅为 9.1%(1/11), 而手术时间超过 1 小时后, 吸引器头污染率达到 66.7%(26/39)。

在分析其他不同类型手术的研究时, 吸引器头的污染率明显更高。Laham 等^[9]分析了公立和私立医院普通手术室中吸引器头的总体污染情况, 发现总体污染率为 13.33%。Larson 等^[10]评估了主动脉瓣置换手术期间的吸引器导管的污染情况, 发现污染率为 48%~52%。McMaster 等^[11]发现剖宫产术中吸引器头的污染率为 21%。在非骨科手术中, 从吸引器头分离出的主要污染物也是葡萄球菌属(凝固酶阴性), 占比为 76%^[9,10]。

多项研究建议在长时间手术期间或手术的关键步骤

(如骨髓腔准备或用骨水泥固定假体)之前更换吸引器头/导管, 并在不使用时关闭吸引器^[2-7,12]。然而, 有学者担心关闭吸引器时的反向气流可能会对吸引导管和吸头周围的手术区域造成污染。因此, 我们建议应尽可能地推迟打开吸引装置的时间, 以尽量减低空气污染的风险。由于吸引器头的高污染率以及可能会将细菌带到手术创面内, 不应鼓励在手术期间使用吸引器头作为探针、牵开器或指示器。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Insull PJ, Hudson J. Suction tip: a potential source of infection in clean orthopaedic procedures. *ANZ J Surg*. 2012; 82: 185-186. doi: 10.1111/j.1445-2197.2011.05949.x.
- [2] Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, et al. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 886-889.
- [3] Strange-Vognsen HH, Klareskov B. Bacteriologic contamination of suction tips during hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1988; 59: 410-411.
- [4] Givissis P, Karataglis D, Antonarakos P, Symeonidis PD, Christodoulou A. Suction during orthopaedic surgery. How safe is the suction tip? *Acta Orthop Belg* 2008; 74: 531-533.
- [5] Robinson AH, Drew S, Anderson J, Bentley G, Ridgway GL. Suction tip contamination in the ultraclean-air operating theatre. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993; 75: 254-256.
- [6] Greenough CG. An investigation into contamination of operative suction. *J Bone Joint Surg Br*. 1986; 68: 151-153.
- [7] Meals RA, Knoke L. The surgical suction top — a contaminated instrument. *J Bone Joint Surg Am*. 1978; 60: 409-410.
- [8] Strange-Vognsen HH, Klareskov B. Bacteriologic contamination of suction tips during hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand*. 1988; 59: 410-411.
- [9] Al Laham NA. Prevalence of bacterial contamination in general operating theaters in selected hospitals in the Gaza Strip, Palestine. *J Infect Public Health*. 2012; 5: 43-51. doi: 10.1016/j.jiph.2011.10.006.
- [10] Larsson J, Sutherland S, Söderström Å, Roman-Emanuel C, Jeppsson A, Olofsson EH, et al. Bacterial contamination of suction catheter tips during aortic valve replacement surgery: a prospective observational cohort study. *Patient Saf Surg*. 2015; 9: 17. doi: 10.1186/s13037-015-0066-5.
- [11] McMaster KM. Intraoperative contamination of suction tips as a source of infection during cesarean deliveries: a pilot study. *In J Gynaecol Obstet*. 2015; 2: 2-5. doi: 10.15406/ogij.2015.02.00044.
- [12] Mulcahy DM, McCormack D, McElwain JP. Intraoperative suction catheter tip contamination. *J R Coll Surg Edinb*. 1994; 39: 371-373.

问题 5: 在骨科手术期间,吸引器头应该进入髓腔内吗?

建议: 在骨科手术期间可以通过引入吸引器清除髓腔内液体,但是不应将吸引器头留在髓腔中,因为吸引器可将大量有菌的环境空气和颗粒吸入髓腔,从而导致髓腔污染。

证据等级: 共识。

投票: 同意: 91%;反对: 4%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

研究报道术中吸引器头可能被污染并成为微生物的藏身处^[1,2]。因此,吸引器头与任何手术区域的接触都可能产生污染并且导致后期感染。不合理地长时间将吸引器导管留在髓腔内可以将环境空气吸入髓腔,导致细菌沉积并增加随后感染的风险。然而,没有研究支持这种理论推测,这个问题需要更充分的真实世界临床研究数据来探究。

Greenough 等^[3]发现 THA 中吸引器头污染率为 37%。但是,如果术中吸引器仅用于清洁股骨髓腔,31 个吸引器头中只有 1 个发生污染。因此,作者建议 THA 中在进行股骨髓腔准备之前更换吸引器吸头。Robinson 等^[4]在 THA 患者中进行了类似研究,得出了类似结论并确定了 41% 的吸引器头污染率。Insull 等^[4]报道的污染率较低,为 7.8%,但作者没有报道在髓腔内使用吸引器的情况。

Strange-Vognsen 等^[5]报道 THA 中吸头的污染率为 54%。然而,在 12 个培养阳性吸头中,9 个为凝固酶阴性葡萄球菌,这是细菌培养中一种常见的污染物^[6]。因此,可能有大量的吸头培养阳性结果为假阳性。作者建议,只有在使用时才能打开吸引器,但是有学者担心在关闭吸引器时吸引器内容物会发生反流^[7]。

Givissis 等^[8]研究了 50 例使用吸引器的创伤骨科手术,发现 27 例(54%)发生吸引器头污染。手术的持续时间似乎是影响吸引器吸头导管污染的重要因素。在持续时间少于 1 小时的手术中,吸头微生物培养阳性率仅为 9.1%(1/11),而手术时间超过 1 小时后,吸头污染率达到 66.7%(26/39)。但是只有一个病例在术后出现了深部伤

口感染。看起来,手术时间超过 1 小时使吸引器导管污染的风险增加了 7 倍,从 9.1% 增加到 66.7%。

在评估这些研究结果的临床相关性时,值得注意的是在手术完成时吸引器头的污染不一定等同于术后感染^[8]。因此,目前回答关于吸引器头污染和后续感染之间关系的问题尚缺乏充分证据。关于在髓腔内使用吸引器对随后感染的影响目前研究数据很少。

在没有确凿证据的情况下,鉴于手术时间超过 1 小时吸引器污染较多,我们建议不要将吸引器吸头插入髓腔内,除非是为了获得清晰术野而不得不使用吸引器清除髓腔内血液。我们应当尽量不要将吸引器长时间放在髓腔内,因为这种做法理论上存在使周围空气与空气微粒中的细菌进入髓腔内的风险。

(谈佳琪·译 沈灏/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Robinson AH, Drew S, Anderson J, Bentley G, Ridgway GL. Suction tip contamination in the ultraclean-air operating theatre. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993; 75: 254–256.
- [2] Mulcahy DM, McCormack D, McElwain JP. Intraoperative suction catheter tip contamination. *J R Coll Surg Edinb.* 1994; 39: 371–373.
- [3] Greenough CG. An investigation into contamination of operative suction. *J Bone Joint.* 1986; 68-B: 151–153.
- [4] Insull PJ, Hudson J. Suction tip: a potential source of infection in clean orthopaedic procedures. *ANZ J Surg.* 2012; 82: 185–186.
- [5] Strange-Vognsen HH, Klareskov B. Bacteriologic contamination of suction tips during hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1988; 59(4): 410–411.
- [6] Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19: 788–802.
- [7] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. (2013) Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 95-B: 1450–1452. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135>.
- [8] Givissis P, Karataglis D, Antonarakos P, Symeonidis PD, Christodoulou A. Suction during orthopaedic surgery. How safe is the suction tip? *Acta Orthop Belg.* 2008; 74: 531–533.

1.15 抗菌冲洗溶液

Silvestre Ortega-Peña, Mark Smeltzer, Kenneth Urish, Daniel G. Meeker, Jeffrey B. Stambough

问题 1: 哪种抗菌剂可以用来预防生物膜的形成?

建议: 尽管有些研究表明,某些抗菌剂具有在体外预防生物膜形成的功能,然而,其在体内的这一作用尚不明确。在感染存在的情况下,抗菌剂或许对于翻修手术具有一定的作用,但目前对于这一问题的研究尚不充分。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 2%; 齐全: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

目前还不确定是使用一种抗菌剂还是几种抗菌剂的组合能够更好地清除内植物表面的生物膜^[1]。至今, 几乎所有对于抗菌剂抑制生物膜形成的研究, 都在体外实验中得到了证实^[2-5]。

Santons 等进行了一项交叉、随机、双盲临床试验, 评估两种氯己定溶液(含酒精的 0.12% 氯己定溶液和不含酒精的 0.12% 氯己定溶液)对牙龈上和牙龈下生物膜形成的影响。他们发现两种溶液具有类似的抑制生物膜形成的作用^[6]。此外, Quintas 等进行了一项 observer-masked、交叉、随机临床试验, 通过对原状斑块状生物膜进行观察, 研究了两种商业抗菌剂(植物精油和 0.2% 氯己定)使用 4 天后局部抗牙菌斑的短期作用^[7]。两种抗菌剂具有相似的高效抗菌作用, 而 0.2% 氯己定在降低生物膜厚度和覆盖度方面效果更好。

文献中也提到了乙酸和含聚盐酸己双胍预防生物膜形成的作用。Halstead 等研究证明, 乙酸在 0.16% ~ 0.31% 的低浓度下, 即可在体外预防生物膜的形成^[8]。Lenselink 等进行了一项队列研究, 评估了含聚盐酸己双胍的生物素敷料清除不愈合创面生物膜的临床疗效^[9]。他们建议通过生物素敷料持续提供聚盐酸己双胍, 减少并停止生长创面上的生物膜, 从而促进其愈合。

关于聚维酮碘预防生物膜形成临床应用的体外研究十分有限。Hill 等设计了一个复杂的体外生物膜模型, 这一模型高度模拟了慢性伤口的生物膜。结果表明, 含碘敷料完全清除了形成 7 天后含假单胞菌和葡萄球菌的混合生物膜^[10]。Kanno 等采用大鼠创面慢性感染生物膜模型进行研究, 发现 1% 聚维酮碘冲洗创面可以有效减少创面细菌计数、防止新生物膜形成^[11]。然而, Presterl 等发现聚维酮碘在清除表皮葡萄球菌生物膜方面不如双氧水和乙醇^[12]。

值得注意的是, 许多生物膜感染发生在术后较晚的时期, 这通常是由于内植物部位的生物膜表面结构的破损导致细菌血行播散^[13]。事实上, 这可能发生在置入术后数月甚至数年, 而且在围术期使用抗菌剂不太可能预防这种类型感染的发生。在已经存在的 PJI 各种清创治疗操作流程中, 抗菌剂的使用仍然存在争议。在临床实际中, 致病微生物、宿主因素、局部组织生存能力以及感染的持续时间和毒力均存在个体差异。如果外科医生希望通过清创、抗生素和清创保留假体联合抗生素治疗(debridement, antibiotics and retention of the implant, DAIR)方案来挽救现有的假体, 则必须通过机械和化学破坏作用来移除所有生物膜^[14-16]。如果要在二期翻修手术中, 取出假体部件、清创和再次置入新假体, 需要在一次手术中完成, 那么清除所有的感染组织至关重要。在这种情况下, 因为所有的假体成分都将被移

除, 抗菌剂的作用不再是处理现有的生物膜, 而是积极处理剩余骨组织及其软组织包膜, 防止细菌再次繁殖。此种用途的抗菌剂包括: 乙酸、达金溶液(次氯酸钠)、聚维酮碘以及过氧化氢^[17]。在这种情况下, 消毒剂溶液的体积可能比药剂的联合使用以及使用顺序更重要^[17,18]。

围术期使用抗菌剂, 有可能降低手术部位早期感染发生率。此外, 在初次关节置换和翻修手术中使用某些抗菌剂进行灌洗, 有可能降低感染率^[9]。然而, 对于此类溶液的浓度、用量、持续使用时间等, 尚不存在经过验证的操作流程。因此, 需要进行更多的体内实验对抗菌剂的使用进行评估, 从而对不同的抗菌剂进行直接比较。

最后, 尽管多项研究已经证明了某些抗菌剂具有在体外阻止生物膜形成的能力, 但其在体内的这一作用尚不明确。由于存在感染, 抗菌剂在翻修手术中可能具有一定的作用, 但这一问题尚未得到充分研究。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 182 - 194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [2] Percival SL, Finnegan S, Donelli G, Vuotto C, Rimmer S, Lipsky BA. Antiseptics for treating infected wounds: efficacy on biofilms and effect of pH. *Crit Rev Microbiol*. 2016; 42: 293 - 309. doi: 10.3109/1040841X.2014.940495.
- [3] Ortega-Peña S, Hidalgo-González C, Robson MC, Krötzsch E. In vitro microbicidal, anti-biofilm and cytotoxic effects of different commercial antiseptics. *Int Wound J*. 2017; 14: 470 - 479. doi: 10.1111/iwj.12625.
- [4] Théraud M, Bédouin Y, Guiguen C, Gangneux JP. Efficacy of antiseptics and disinfectants on clinical and environmental yeast isolates in planktonic and biofilm conditions. *J Med Microbiol*. 2004; 53: 1013 - 1018. doi: 10.1099/jmm.0.05474 - 0.
- [5] Schmidt K, Estes C, McLaren A, Spanghel MJ. Chlorhexidine antiseptic irrigation eradicates staphylococcus epidermidis from biofilm: an in vitro study. *Clin Orthop Relat Res*. 2018; 476: 648 - 653. doi: 10.1007/s11999-000000000000052.
- [6] Santos GOD, Milanesi FC, Greggian BF, Fernandes MI, Oppermann RV, Weidlich P. Chlorhexidine with or without alcohol against biofilm formation: efficacy, adverse events and taste preference. *Braz Oral Res*. 2017; 31: e32. doi: 10.1590/1807 - 3107BOR - 2017.vol31.0032.
- [7] Quintas V, Prada-López I, Donos N, Suárez-Quintanilla D, Tomás I. Antiplatelet effect of essential oils and 0.2% chlorhexidine on an in situ model of oral biofilm growth: a randomised clinical trial. *PLoS One*. 2015; 10: e0117177. doi: 10.1371/journal.pone.0117177.
- [8] Halstead FD, Rauf M, Moiemens NS, Bamford A, Wearn CM, Fraise AP, et al. The antibacterial activity of acetic acid against biofilm-producing pathogens of relevance to burns patients. *PLoS One*. 2015; 10: e0136190. doi: 10.1371/journal.pone.0136190.
- [9] Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing bioadhesive dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care*. 2011; 20: 534, 536 - 539. doi: 10.12968/jowc.2011.20.11.534.
- [10] Hill KE, Malic S, McKee R, Rennison T, Harding KG, Williams DW, et al. An in vitro model of chronic wound biofilms to test wound dressings and assess antimicrobial susceptibilities. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1195 - 1206. doi: 10.1093/jac/dkq105.
- [11] Kanno E, Tanno H, Suzuki A, Kamimatsuno R, Tachi M. Reconsideration of iodine in wound irrigation: the effects on pseudomonas aeruginosa biofilm formation. *J Wound Care*. 2016; 25: 335 - 339. doi: 10.12968/jowc.2016.25.6.335.
- [12] Presterl E, Suchomel M, Eder M, Reichmann S, Lassnigg A, Graninger W, et al. Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of staphylococcus epidermidis. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 417 - 420. doi: 10.1093/jac/dkm221.
- [13] Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med*. 2014; 276: 111 - 119. doi:

- 10.1111/joim.12233.
- [14] Qasim SN, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement — a literature review. *SICOT J*. 2017; 3: 2. doi: 10.1051/sicotj/2016038.
- [15] Schwechter EM, Folk D, Varshney AK, Fries BC, Kim SJ, Hirsh DM. Optimal irrigation and debridement of infected joint implants: an in vitro methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm model. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 109–113. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.042.
- [16] Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical treatment of prosthetic joint infections of the hip and knee: changing paradigms? *J Arthroplasty*. 2015; 30: 912–918. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.014.
- [17] Williams RL, Ayre WN, Khan WS, Mehta A, Morgan-Jones R. Acetic acid as part of a debridement protocol during revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 953–957. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.010.
- [18] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 8–14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8.
- [19] Ruder JA, Springer BD. Treatment of periprosthetic joint infection using antimicrobials: dilute povidone-iodine lavage. *J Bone Jt Infect*. 2017; 2: 10–14. doi: 10.7150/jbji.16448.

Ashley Blom, Setor Kunutsor, Andrew Fleischman, Gabriel Makar

问题 2: 对于择期骨科清洁手术,最佳的冲洗溶液(如:种类、用量、频率)是什么?

建议: 有充分的证据支持 WHO 和美国 CDC 的建议,即提倡在手术过程中使用稀释的聚维酮碘溶液冲洗伤口。冲洗液的最佳用量尚不清楚。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 75%;反对: 16%;弃权: 9%。绝对多数,强烈共识。

阐释

对于清洁的骨科择期手术,术中冲洗是减少 SSI 的一个方面,人们普遍认为这一技术十分必要。美国疾病预防控制中心和世界卫生组织在最近发布的指南中建议:关闭手术切口前使用稀释的必妥碘进行冲洗^[1,2]。必妥碘的有效成分是聚维酮碘水溶液,其释放出的游离碘对于微生物具有化学毒性^[3,4]。

起初,碘伏灌注获得了其他领域研究的支持,如普外、泌尿、心血管和脊柱外科^[5-14]。7 项随机对照试验的荟萃分析显示,与生理盐水相比,用必妥碘冲洗切口创面所具有的优势具有统计学意义($OR\ 0.31, P = 0.007$)^[2]。在对 15 项不同外科领域的 I 级或 II 级研究进行了更大范围的荟萃分析后,其中 10 项研究表明,

聚维酮碘冲洗比生理盐水、水或不冲洗的对照方法更有效^[15]。

尽管在其他专业领域已被充分研究,但只有一项回顾性队列研究涉及在初次关节置换术中使用聚维酮碘冲洗^[16]。Brown 等使用 0.35% 聚维酮碘后,SSI 发生率从 0.97% 降至 0.15%,具有统计学意义。Kokavec 等研究了在接受股骨近端、髋关节和骨盆手术的儿童中使用聚维酮碘冲洗的情况^[7]。在这项研究中,未使用聚维酮碘组出现 2 例浅表伤口感染(2/73, 2.7%),使用聚维酮碘组未发现感染(0/89, 0)(表 1-1-19)。

除了等渗盐水和乳酸林格液以外,抗菌剂、抗生素溶液也被认为可以在骨科手术中作为潜在的冲洗液替代品。然而,由于缺乏这方面的临床研究,目前并没有公认的金标准。

表 1-1-19 比较冲洗液预防 SSI 有效性的骨科文献总结

作者	手术类型	数量	干预措施	对照	试验设计	分析	结果	SSI 发生率	P
Brown	TJA	2 550 例 (1 862 例 pre/688 例 post)	聚维酮碘	生理盐水	Retrospective, pre-post	单变量	D	0.15% vs. 0.97%	0.04
Cheng	脊柱	414 例 (206 例对照/208 例干预)	聚维酮碘	生理盐水	RCT	多变量	S&D	0 vs. 3.4%	0.01
Chang	脊柱	244 例 (124 例对照/120 例干预)	聚维酮碘	生理盐水	RCT	单变量	S&D	0 vs. 4.8%	0.03
Kokavec	骨科	162 例 (73 例对照/89 例干预)	聚维酮碘	生理盐水	RCT	NA	S	0 vs. 2.7%	NA
Frisch	THA	391 例 (253 例 pre/138 例 post)	氯己定	聚维酮碘	Retrospective, pre-post	多变量	S&D	(S)0 vs. 1.2% (D)0.8% vs. 0.7%	0.56 0.3
Frisch	THA	659 例 (411 例 pre/1 388 例 post)	氯己定	生理盐水	Retrospective, pre-post	多变量	S&D	(S)0.8% vs. 0.7% (D)1.2% vs. 0.7%	0.91 0.53

注: S,浅表感染;D,深部感染。

氯己定是一种抗菌剂,通过与细胞壁上带负电荷的分子结合而改变细菌细胞的渗透压平衡^[17,18]。氯己定具有广谱的抗菌活性^[19],根据其浓度的不同,可以抑菌或杀菌^[20]。Frisch 等对 TKA 中使用 0.05% 氯己定冲洗和使用生理盐水冲洗进行了比较,对 THA 中使用 0.05% 和 <2% 氯己定冲洗进行了比较^[21]。两组间浅表 SSI 和深部 SSI 发生率均无显著差异,提示氯己定在降低感染率方面可能与生理盐水相当。

虽然有一些证据可以证明最优冲洗液的种类,但很少有关于冲洗液的最佳用量和冲洗方法的研究^[22,23]。此外,很少有人支持在冲洗液中添加抗生素,这种做法被证明在体外对金属表面无效,因此 WHO 目前不推荐这种做法^[22,24]。然而,有一名外科医生对 2 293 例 TJA 进行了报道,其在冲洗液中加入万古霉素和多黏菌素并获益^[25]。

已发表的 RCT 压倒性证据表明,对于骨科的清洁、择期操作或手术中冲洗液的选择,生理盐水和乳酸林格液都是安全有效的冲洗液。然而,这些研究大多基于肩关节镜手术^[26-32],而对 TKA 的研究较少^[31,33,34]。乳酸林格液和生理盐水两者孰优,目前尚不清楚。然而,在一项实验室研究中,研究人员从接受关节镜手术的患者中切除半月板,旨在确定等渗盐水和环乳酸盐溶液对细胞形态和功能的影响是否存在差异。结果表明,与等渗盐水相比,乳酸林格液保持了较好的半月板细胞完整性^[35]。

新兴的证据一致表明:在肩关节镜、髋关节镜以及膝关节镜手术中,将冲洗液(生理盐水或乳酸林格液)加热至 32~40℃ 与室温冲洗液相比,降低了围术期低体温的发生,减少了患者的炎症反应^[28,31,36-38]。据我们所知,仅有 2 例 RCT 报道了加热冲洗液在减少围术期低体温的发生方面并不优于常温冲洗液^[30,39]。

三项 RCT 结果证明,与普通冲洗液相比,在冲洗液中加入肾上腺素可改善手术视野清晰度,减少术中出血,减少总手术时间^[27,29,32]。冷却的冲洗液是否对骨科手术有益在最近得以揭示。Li 及其同事进行了一项 RCT 研究,对持续灌注 4 000 mL 冷生理盐水(含 0.5% 肾上腺素)以及持续灌注 4 000 mL 常温生理盐水的 TKA 患者进行了比较^[33]。用冷生理盐水冲洗可减少术后疼痛,减少术中出血量,提高生活质量。

虽然常用的等渗溶液,如生理盐水或乳酸林格液,在骨科手术中用于关节冲洗是安全的,但也有罕见的由于过度冲洗导致的不良事件被报道。据报道,高渗溶液有可能减少这些问题的发生。然而,到目前为止,这种方法的益处只在动物模型中得到了证实。在最近的一项 RCT 研究比较了高渗冲洗液与标准冲洗液,结果表明,前者能够降低肩关节镜患者关节周围液体滞留^[26]。

在骨科手术中,持续冲洗和脉冲冲洗的应用范围,从开放骨折和污染伤口发展到清洁的择期手术。此外,骨科手术中使用的最佳冲洗液的量因手术而异。在对接受肩关节镜检查的患者的研究中,冲洗液平均体积为 3.7~

11.4 L,这是基于 30~60 mmHg 压力控制泵的持续冲洗^[26-32]。

对于髋关节镜检,证据基于观察性前瞻性研究^[38]。使用压力为 45~65 mmHg 的冲洗泵,冲洗液的体积中位数为 27 L。Kelly 等开展了一项膝关节镜检查患者的 RCT 研究,其平均冲洗液使用量为 11.7 L^[39]。在两项 TKA 研究中(一项 RCT 研究和一项病例系列研究),均在手术过程中使用 4 L 生理盐水连续冲洗^[33,34]。在一项半髋关节置换的 RCT 研究中,分别使用 2 L 生理盐水脉冲冲洗和 2 L 生理盐水水壶或注射器冲洗,结果表明,前者降低了 30 天内的感染率^[10]。在这些研究中,没有关于冲洗泵压力设置的数据报道。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- Berríos-Torres SI, Yi SH, Bratzler DW, Ma A, Mu Y, Zhu L, et al. Activity of commonly used antimicrobial prophylaxis regimens against pathogens causing coronary artery bypass graft and arthroplasty surgical site infections in the United States, 2006 - 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35: 231 - 239. doi: 10.1086/675289.
- World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>.
- Oduwole KO, Glynn AA, Molony DC, Murray D, Rowe S, Holland LM, et al. Anti-biofilm activity of sub-inhibitory povidone-iodine concentrations against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res.* 2010; 28: 1252 - 1256. doi: 10.1002/jor.21110.
- Zamora JL. Chemical and microbiologic characteristics and toxicity of povidone-iodine solutions. *Am J Surg.* 1986; 151: 400 - 406.
- Cheng Q, Zhang XF, Di DH, Zhao GY, Cui XW. Efficacy of different irrigation solutions on the early debridement of open fracture in rats. *Exp Ther Med.* 2015; 9: 1589 - 1592. doi: 10.3892/etm.2015.2325.
- Chang FY, Chang MC, Wang ST, Yu WK, Liu CL, Chen TH. Can povidone-iodine solution be used safely in a spinal surgery? *Eur Spine J.* 2006; 15: 1005 - 1014. doi: 10.1007/s00586-005-0975-6.
- Kokavec M, Fristáková M. [Efficacy of antiseptics in the prevention of post-operative infections of the proximal femur, hip and pelvis regions in orthopedic pediatric patients. Analysis of the first results]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2008; 75: 106 - 109.
- Rogers DM, Blouin GS, O'Leary JP. Povidone-iodine wound irrigation and wound sepsis. *Surg Gynecol Obstet.* 1983; 157: 426 - 430.
- Sindelar WF, Brower ST, Merkel AB, Takesue EI. Randomised trial of intraperitoneal irrigation with low molecular weight povidone-iodine solution to reduce intra-abdominal infectious complications. *J Hosp Infect.* 1985; 6 Suppl A: 103 - 114.
- Sindelar WF, Mason GR. Irrigation of subcutaneous tissue with povidone-iodine solution for prevention of surgical wound infections. *Surg Gynecol Obstet.* 1979; 148: 227 - 231.
- Lau WY, Fan ST, Chu KW, Yip WC, Chong KK, Wong KK. Combined topical povidone-iodine and systemic antibiotics in postappendectomy wound sepsis. *Br J Surg.* 1986; 73: 958 - 960.
- Angelini GD, Lamarra M, Azzu AA, Bryan AJ. Wound infection following early repeat sternotomy for postoperative bleeding. An experience utilizing intraoperative irrigation with povidone iodine. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1990; 31: 793 - 795.
- Ko W, Lazenby WD, Zelano JA, Isom OW, Krieger KH. Effects of shaving methods and intraoperative irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 1992; 53: 301 - 305.
- Richter S, Kotliroff O, Nissenkorn I. Single preoperative bladder instillation of povidone-iodine for the prevention of postprostatectomy bacteriuria and wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1991; 12: 579 - 582.
- Chundamala J, Wright JG. The efficacy and risks of using povidone-iodine irrigation to prevent surgical site infection: an evidence-based review. *Can J Surg.* 2007; 50: 473 - 481.
- Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 27 - 30. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.034.
- Milstone AM, Passaretti CL, Perl TM. Chlorhexidine: expanding the armamentarium for infection control and prevention. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 274 - 281. doi: 10.1086/524736.
- Lim K-S, Kam PCA. Chlorhexidine — pharmacology and clinical

- applications. *Anaesth Intensive Care*. 2008; 36: 502-512.
- [19] McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 147-179.
- [20] Oosterwaal PJ, Mikx FH, van den Brink ME, Renggli HH. Bactericidal concentrations of chlorhexidine-digluconate, amine fluoride gel and stannous fluoride gel for subgingival bacteria tested in serum at short contact times. *J Periodont Res*. 1989; 24: 155-160.
- [21] Frisch NB, Kadri OM, Tenbrunsel T, Abdul-Hak A, Qatu M, Davis JJ. Intraoperative chlorhexidine irrigation to prevent infection in total hip and knee arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2017; 3: 294-297. doi: 10.1016/j.artd.2017.03.005.
- [22] Barnes S, Spencer M, Graham D, Johnson HB. Surgical wound irrigation: a call for evidence-based standardization of practice. *Am J Infect Control*. 2014; 42: 525-529. doi: 10.1016/j.ajic.2014.01.012.
- [23] Hassinger SM, Harding G, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage propagates bacteria into soft tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 439: 27-31.
- [24] Anglen JO, Apostoles S, Christensen G, Gainer B. The efficacy of various irrigation solutions in removing slime-producing *Staphylococcus*. *J Orthop Trauma*. 1994; 8: 390-396.
- [25] Whiteside LA. Prophylactic peri-operative local antibiotic irrigation. *Bone Joint J*. 2016; 98-B: 23-26. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36357.
- [26] Capito NM, Cook JL, Yahuaca B, Capito MD, Sherman SL, Smith MJ. Safety and efficacy of hyperosmolar irrigation solution in shoulder arthroscopy. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26: 745-751. doi: 10.1016/j.jse.2017.02.021.
- [27] Jensen KH, Werther K, Stryger V, Schultz K, Falkenberg B. Arthroscopic shoulder surgery with epinephrine saline irrigation. *Arthroscopy*. 2001; 17: 578-581. doi: 10.1053/jars.2001.23590.
- [28] Kim YS, Lee JY, Yang SC, Song JH, Koh HS, Park WK. Comparative study of the influence of room-temperature and warmed fluid irrigation on body temperature in arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy*. 2009; 25: 24-29. doi: 10.1016/j.arthro.2008.08.005.
- [29] van Montfoort DO, van Kampen PM, Huijsmans PE. Epinephrine diluted saline-irrigation fluid in arthroscopic shoulder surgery: a significant improvement of clarity of visual field and shortening of total operation time. a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2016; 32: 436-444. doi: 10.1016/j.arthro.2015.08.027.
- [30] Oh JH, Kim JY, Chung SW, Park JS, Kim DH, Kim SH, et al. Warmed irrigation fluid does not decrease perioperative hypothermia during arthroscopic shoulder surgery. *Arthroscopy*. 2014; 30: 159-164. doi: 10.1016/j.arthro.2013.11.017.
- [31] Pan X, Ye L, Liu Z, Wen H, Hu Y, Xu X. Effect of irrigation fluid temperature on core body temperature and inflammatory response during arthroscopic shoulder surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 1131-1139. doi: 10.1007/s00402-015-2246-2.
- [32] Avery DM, Gibson BW, Carolan GF. Surgeon-rated visualization in shoulder arthroscopy: a randomized blinded controlled trial comparing irrigation fluid with and without epinephrine. *Arthroscopy*. 2015; 31: 12-18. doi: 10.1016/j.arthro.2014.08.010.
- [33] Li Z, Liu D, Dong J, Gong L, Wang Y, Tang P, et al. Effects of cold irrigation on early results after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3563. doi: 10.1097/MD.0000000000003563.
- [34] Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Tomatsu T, Toyama Y. How much sterile saline should be used for efficient lavage during total knee arthroplasty? Effects of pulse lavage irrigation on removal of bone and cement debris. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 95-99. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.078.
- [35] Shinjo H, Nakata K, Shino K, Hamada M, Nakamura N, Mae T, et al. Effect of irrigation solutions for arthroscopic surgery on intraarticular tissue: comparison in human meniscus-derived primary cell culture between lactate Ringer's solution and saline solution. *J Orthop Res*. 2002; 20: 1305-1310. doi: 10.1016/S0736-0266(02)00062-1.
- [36] Board TN, Srinivasan MS. The effect of irrigation fluid temperature on core body temperature in arthroscopic shoulder surgery. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128: 531-533. doi: 10.1007/s00402-007-0368-x.
- [37] Steelman VM, Chae S, Duff J, Anderson MJ, Zaidi A. Warming of irrigation fluids for prevention of perioperative hypothermia during arthroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*. 2018; 34: 930-942.e2. doi: 10.1016/j.arthro.2017.09.024.
- [38] Parodi D, Valderrama J, Tobar C, Besomi J, López J, Lara J, et al. Effect of warmed irrigation solution on core body temperature during hip arthroscopy for femoroacetabular impingement. *Arthroscopy*. 2014; 30: 36-41. doi: 10.1016/j.arthro.2013.08.035.
- [39] Kelly JA, Doughty JK, Hasselbeck AN, Vacchiano CA. The effect of arthroscopic irrigation fluid warming on body temperature. *J Perianesth Nurs*. 2000; 15: 245-252. doi: 10.1053/jpan.2000.9463.

● ● ● ● ●
Kenneth Urish, Constantinos Ketonis

问题 3: 脉冲冲洗器压力是否影响冲洗液清除伤口感染微生物的效果?

建议: 一系列的临床研究都无法观察到高压和低压伤口冲洗在临床结果或再手术率上的差异。水动力清创系统是一种新兴的冲洗方法,虽然前景广阔,但仍需进一步研究。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 90%;反对: 4%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前存在众多体外模型、动物模型以及临床研究,探讨了冲洗压力对创面的影响。这些体外和体内研究,大多数是针对创伤伤口清创。这些研究考察了冲洗技术移除细菌的能力、去除无机污染物的能力、因冲洗导致的组织损伤以及可能存在的冲洗后伤口中污染物分布的差异。一系列临床研究表明,高压冲洗与低压冲洗在临床疗效上并无差异。

高压与低压冲洗在移除创面污染物方面各有优劣。体外研究表明,脉冲冲洗具有更高的移除碎片^[1,2]以及细菌^[3]的能力。动物模型研究的结果尚不明确。在一项兔动物模型的研究中,高压冲洗和球形注射器冲洗清除碎片的效果是一样的。而在另一个使用生物发光细菌的动物模型中,高压冲洗显示出更强的去除细菌的能力^[4]。

有人担心高压冲洗可能会把污染物带入更深的软组织而移除的细菌却更少,这一矛盾的结果,说明这一担心不无道理^[5,6]。这一数据得到了一项使用发光细菌的动物模型研究的支持,在该研究中高压冲洗具有更高的或同等的初期清除细菌的能力,然而,操作结束几小时后,细菌数量回弹却更快^[7]。在一项以人体胫骨骨折作为模型的体外研究中,使用高压脉冲冲洗,然后从骨折部位开始由近及远地切取切片,并对其进行培养,结果表明,细菌在骨髓腔内仍存在繁殖生长的行为^[8]。此外,骨破坏的程度与骨髓腔深度成正比。

大量体外研究表明,与低压冲洗相比,高压脉冲冲洗可能会增加骨和组织的在微观和宏观水平的破坏。在骨组织标本中,高压脉冲冲洗与骨松质裂隙形成以及缺损增多^[8]、骨建造及骨折愈合相关^[8,9]。与低压冲洗相比,高压冲洗对软组织的损伤更大^[1,5,10]。这些结果表明,高压脉冲

冲洗较低压冲洗对软组织的穿透和破坏作用更深,导致相当大的大体以及显微组织结构破坏^[5]。

动物模型研究支持了上述体外研究。在对兔关节内骨折模型的研究中,发现高压冲洗抑制了早期的新骨形成。冲洗压力与冲洗区骨小梁中细胞物质的丢失量有直接关系^[11]。动物模型显示,对肌肉骨骼创伤进行高压脉冲冲洗可引起组织损伤,导致肌坏死和营养不良性钙化^[12]。在大鼠股骨骨折愈合早期(3周),高压脉冲冲洗与球形注射器冲洗相比,可显著降低骨痂的力学强度(最大弯曲强度和硬度)^[13]。

众多临床研究表明,冲洗压力的高低可导致类似的临床结果。其中最大的一项是名为“Fluid Lavage of Open Wounds (FLOW)”的研究^[14]。这是一项大型的、设计良好的、前瞻性的、随机的、2×3因子设计的临床研究,比较了3种冲洗压力和2种冲洗液(生理盐水和橄榄油肥皂)。这一研究共纳入2551例患者,主要终点是伤口感染处理治疗后12个月内再次手术。FLOW的研究结果表明,无论灌注压力如何,再手术率都是相似的(Clinical-Trials.gov NCT00788398)^[14]。

上述研究结果被一些相似的小规模的研究佐证。预实验数据提示:低压冲洗开放创面可降低感染再手术率,尽管没有观察到高压冲洗组和低压冲洗组之间的统计学差异(ClinicalTrials.gov NCT01069315)^[15]。FLOW正是基于这一预实验数据设计的。在一项关于急性关节假体周围感染的小型前瞻性随机临床研究中,如果将假体保留或ESR和CRP升高作为判定标准,那么在1年时,采用高压冲洗和低压冲洗的结果没有差异^[16]。

事实上,冲洗压力可能很难将细菌从伤口中去除,因为生物膜是一种黏性液体。生物膜具有黏弹性,能抵抗流体增加和变形剪切的剥离。这使得生物膜能够保持附着在表面,或者在流体剪切应力作用下沿着表面滚动^[17]。考虑到脉冲冲洗的局限性以及上述因素对骨组织的破坏作用,最近人们对开发新型冲洗动力传输装置充满了兴趣。在一项前瞻性随机对照试验中,以40名ⅢA及ⅢB型开放性胫骨骨折的患者作为研究对象,对水动力清创系统以及标准的外科清创术进行了比较。结果表明,使用水动力清创系统可以明显减少最终关闭伤口前的清创程序^[18]。水动力清创系统也被评估为具有从骨折内植物中去除细菌的技术。值得一提的是,有一项研究比较了水动力清创系统、加压脉冲冲洗以及球形注射器冲洗在使用相同体积生理盐水的情况下,清除被金黄色葡萄球菌污染的不锈钢

接骨板上的细菌的能力,结果表明水动力清创系统组残留的细菌数量显著降低^[19]。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Draeger RW, Dirschl DR, Dahners LE. Debridement of cancellous bone: a comparison of irrigation methods. *J Orthop Trauma*. 2006; 20: 692-698. doi: 10.1097/BOT.0b013e31802b41e2.
- [2] Kalteis T, Lehn N, Schröder HJ, Schubert T, Zysk S, Handel M, et al. Contaminant seeding in bone by different irrigation methods: an experimental study. *J Orthop Trauma*. 2005; 19: 591-596.
- [3] Bhandari M, Schemitsch EH, Adili A, Lachowski RJ, Shaughnessy SG. High and low pressure pulsatile lavage of contaminated tibial fractures: an in vitro study of bacterial adherence and bone damage. *J Orthop Trauma*. 1999; 13: 526-533.
- [4] Svoboda SJ, Bice TG, Gooden HA, Brooks DE, Thomas DB, Wenke JC. Comparison of bulb syringe and pulsed lavage irrigation with use of a bioluminescent musculoskeletal wound model. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 2167-2174. doi: 10.2106/JBJS.E.00248.
- [5] Draeger RW, Dahners LE. Traumatic wound debridement: a comparison of irrigation methods. *J Orthop Trauma*. 2006; 20: 83-88. doi: 10.1097/01.bot.0000197700.19826.db.
- [6] Hassinger SM, Harding G, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage propagates bacteria into soft tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 439: 27-31.
- [7] Owens BD, White DW, Wenke JC. Comparison of irrigation solutions and devices in a contaminated musculoskeletal wound survival model. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 92-98. doi: 10.2106/JBJS.G.01566.
- [8] Bhandari M, Adili A, Lachowski RJ. High pressure pulsatile lavage of contaminated human tibiae: an in vitro study. *J Orthop Trauma*. 1998; 12: 479-484.
- [9] Dirschl DR, Duff GP, Dahners LE, Edin M, Rahn BA, Miclau T. High pressure pulsatile lavage irrigation of intraarticular fractures: effects on fracture healing. *J Orthop Trauma*. 1998; 12: 460-463.
- [10] Boyd JL, Wongworawat MD. High-pressure pulsatile lavage causes soft tissue damage. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 13-17.
- [11] Polzin B, Ellis T, Dirschl DR. Effects of varying pulsatile lavage pressure on cancellous bone structure and fracture healing. *J Orthop Trauma*. 2006; 20: 261-266.
- [12] Chiramonti AM, Robertson AD, Nguyen TP, Jaffe DE, Hanna EL, Holmes R, et al. Pulsatile lavage of musculoskeletal wounds causes muscle necrosis and dystrophic calcification in a rat model. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1851-1858. doi: 10.2106/JBJS.17.00330.
- [13] Adili A, Bhandari M, Schemitsch EH. The biomechanical effect of high-pressure irrigation on diaphyseal fracture healing in vivo. *J Orthop Trauma*. 2002; 16: 413-417.
- [14] FLOW Investigators, Bhandari M, Jeray KJ, Petrisor BA, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. A trial of wound irrigation in the initial management of open fracture wounds. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2629-2641. doi: 10.1056/NEJMoa1508502.
- [15] FLOW Investigators, Petrisor B, Sun X, Bhandari M, Guyatt G, Jeray KJ, et al. Fluid lavage of open wounds (FLOW): a multicenter, blinded, factorial pilot trial comparing alternative irrigating solutions and pressures in patients with open fractures. *J Trauma*. 2011; 71: 596-606. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f6f2e8.
- [16] Muñoz-Mahamud E, García S, Bori G, Martínez-Pastor JC, Zumbado JA, Riba J, et al. Comparison of a low-pressure and a high-pressure pulsatile lavage during débridement for orthopaedic implant infection. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011; 131: 1233-1238. doi: 10.1007/s00402-011-1291-8.
- [17] Rupp CJ, Fux CA, Stoodley P. Viscoelasticity of staphylococcus aureus biofilms in response to fluid shear allows resistance to detachment and facilitates rolling migration. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71: 2175-2178. doi: 10.1128/AEM.71.4.2175-2178.2005.
- [18] Oosthuizen B, Mole T, Martin R, Myburgh JG. Comparison of standard surgical debridement versus the VERSAJET Plus™ Hydrosurgery system in the treatment of open tibia fractures: a prospective open label randomized controlled trial. *Int J Burns Trauma*. 2014; 4: 53-58.
- [19] Hughes MS, Moghadamian ES, Yin LY, Della Rocca GJ, Crist BD. Comparison of bulb syringe, pressurized pulsatile, and hydrosurgery debridement methods for removing bacteria from fracture implants. *Orthopedics*. 2012; 35: e1046-e1050. doi: 10.3928/01477447-20120621-19.

Karan Goswami, Giorgio P. Tonelo Zilotto, JeungEun Cho

问题 4: 在冲洗液中添加局部使用的抗生素[多黏菌素和(或)杆菌肽]能否特供额外的抗菌特性?

建议: WHO 和 NICE 的指南建议不要在冲洗液中额外添加抗生素。美国 CDC 在最近的指导意见中,建议在添加抗生

素进入冲洗液的风险与预防 SSI 两者之间权衡利弊。由于关于含抗生素(如多黏菌素-杆菌肽)冲洗液的抗菌效果的数据是相互矛盾的,而且主要基于非骨科研究,面对日益增长的抗生素耐药性担忧、成本和超敏反应的影响,我们主张不要在冲洗液中添加抗生素。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%;反对: 4%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

虽然术中冲洗液是降低骨科 SSI 和 PJI 的重要策略^[1-3],但如何选择最佳的冲洗液,目前仍不清楚。基于在冲洗液中添加抗生素具有局部抗菌活性这一假设,世界各地的外科医生们一直在冲洗液中添加局部抗生素^[4]。然而,已发表的文献表明,在冲洗液中添加抗生素并没有带来额外的好处^[5-7],甚至可能有害^[7-9]。

WHO 和 NICE 发布的两项临床实践指南建议:不应将关闭切口前的抗生素冲洗作为预防 SSI 的措施(尽管这一建议是基于低等级的证据)^[10-12,5]。此外,CDC 根据 5 项 RCT 的数据^[13-17]得出结论:切口抗生素冲洗与不冲洗或生理盐水冲洗相比,在减少 SSI 方面既无益处也无危害^[12]。另外,WHO 指南制定团队强调了在伤口冲洗液中使用抗生素产生耐药性的风险。

此外,出现了更多关注冲洗液中添加抗生素的体外研究^[18,19]。Anglen 等发现,在冲洗液中添加抗生素(包括杆菌肽和多黏菌素/新霉素)对细菌去除无显著影响。所有参加测试的抗生素溶液与生理盐水相比,去除金黄色葡萄球菌包裹的不锈钢螺钉模型的细菌数量没有统计学差异^[18]。Goswami 等的一系列研究表明,多黏菌素-抗菌肽与 0.3% 聚维酮碘、0.05% 氯己定、0.125% 次氯酸钠相比,根除金黄色葡萄球菌的能力更低($P < 0.001$)^[19]。无独有偶,Conroy 等运用带有金属丝内植物的大鼠椎旁伤口污染模型进行了研究,在生理盐水冲洗后使用抗菌肽-抗生素冲洗,发现伤口培养阳性率没有显著改善^[20]。

除了疗效可疑和抗生素的持续耐药外,人们还对含杆菌肽冲洗液对创面愈合的有害影响提出了担忧,有一项前瞻性随机临床试验对此进行了报道^[7]。这一研究招募了 400 名下肢开放性骨折患者,他们分别接受了杆菌肽抗生素溶液和非无菌橄榄油肥皂溶液的冲洗。两组研究对象的感染率无差异($P = 0.2$),但杆菌肽组创面愈合问题明显增高(9.5% vs. 4%, $P = 0.03$)。

过敏症和潜在的过敏反应这一风险的增加,最近也被列举^[7-9]。杆菌肽是一种对多种革兰阳性菌有效的多肽抗生素,其药理活性是通过抑制原核细胞壁的合成而发挥的。多黏菌素是一类具有革兰阴性菌抗菌活性的环状非核糖体多肽抗生素。研究表明,这些抗生素可能会对全身产生严重影响。Damm 等报道了 3 例在心脏起搏器置入环境下预防性使用杆菌肽冲洗后发生严重过敏反应反应的病例^[21]。类似的案例还有:Antevil 等报道了因使用杆菌肽冲洗导致 TKA 患者过敏性休克的病例^[8]。此外,在北

美接触性皮炎小组(North American Contact Dermatitis Group)开展的一项关于疑似过敏性接触性皮炎患者的多中心研究中,杆菌肽被列为第六常见过敏原,在贴片检测中 9.2% 呈阳性^[22]。

大量历史研究的有效数据表明,多黏菌素-杆菌肽冲洗具有一定的作用。Savitz 等对 50 例脊柱手术中使用添加多黏菌素-杆菌肽的生理盐水冲洗液进行了研究^[23]。他们的报道称:在冲洗液中添加抗生素以后,细菌生长的发生率从 64% 下降到 4%,术后无伤口感染发生。类似地,1972 年,Scherr 等在局部运用了多黏菌素和其他抗生素后发现,体外局部细菌浓度显著降低^[24]。Rosenstein 等还发现,在接种葡萄球菌的犬股骨髓腔内管灌注 50 mL 多黏菌素溶液,1 周后培养阳性的数量减少^[25]。单独一名外科医生的系列研究中,报道了在 2 293 例 TJA 术中,向冲洗液中添加万古霉素和多黏菌素使患者获益^[26]。尽管有这些报道,骨科文献中的数据仍然不能令人信服,要么研究设计不佳,要么观察终点设定不当^[9]。

最新的 5 个非骨科的 RCT 结果显示,用抗生素溶液冲洗手术切口与用生理盐水冲洗或不冲洗相比,疗效有限^[18-17]。对这些试验的荟萃分析显示,抗生素冲洗与不冲洗或仅用生理盐水冲洗之间没有显著差异($OR 1.16$, 95% $CI 0.64 \sim 2.12$, $P = 0.63$)。然而,由于存在偏倚和不精确的风险,该荟萃分析中证据的总体质量被认为较低^[6]。

虽然尚无针对多黏菌素-杆菌肽的费用-效益评估,但一次骨科手术通常使用 150 000 U 杆菌肽(50 000 U/L 盐水),根据 Anglen 等的估计,这将增加 150 美元的花费^[9]。

综上所述,两项临床实践指南在回顾相关证据的基础上,不建议通过使用抗生素冲洗创面的方法降低 SSI 的风险^[5,10,11]。由于缺乏有效的证据,在骨科手术中使用局部抗生素冲洗的有效性仍然存在争议。目前已经有了 SSI 预防护理标准方案,接下来基于此方案设计良好的 RCT 十分必要,这样便可以评估通常使用的冲洗方法,并且给予骨科操作冲洗液的药物成分以更多的关注^[26,27]。试验还应关注与用于冲洗液的药剂有关的花费-效益关系和不良事件。在此期间,由于缺乏已证实的疗效和潜在的危害,我们建议不要在冲洗液中添加局部抗生素。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intra-operative peritoneal lavage — who does it and why? *Ann R Coll Surg Engl.* 2005; 87: 255–258. doi: 10.1308/1478708051847.

- [2] Brown NM, Cipriano CA, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Dilute betadine lavage before closure for the prevention of acute postoperative deep periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2012; 27; 27-30. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.034.
- [3] Diana M, Hübner M, Eisenring M-C, Zanetti G, Troillet N, Demartines N. Measures to prevent surgical site infections: what surgeons (should) do. *World J Surg*. 2011; 35; 280-288. doi: 10.1007/s00268-010-0862-0.
- [4] Tejwani NC, Immerman I. Myths and legends in orthopaedic practice: are we all guilty? *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466; 2861-2872. doi: 10.1007/s11999-008-0458-2.
- [5] Surgical site infections: prevention and treatment. Guidance and guidelines. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74> (accessed May 17, 2018).
- [6] de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating prophylactic intra-operative wound irrigation for the prevention of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18; 508-519. doi: 10.1089/sur.2016.272.
- [7] Anglen JO. Comparison of soap and antibiotic solutions for irrigation of lower-limb open fracture wounds. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87; 1415-1422. doi: 10.2106/JBJS.D.02615.
- [8] Antevil JL, Muldoon MP, Battaglia M, Green R. Intraoperative anaphylactic shock associated with bacitracin irrigation during revision total knee arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A; 339-342.
- [9] Anglen JO. Wound irrigation in musculoskeletal injury. *J Am Acad Orthop Surg*. 2001; 9; 219-226.
- [10] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>.
- [11] Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay NZ, Jonge S de, Vries F de, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Diseases*. 2016; 16; e288-e303. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9.
- [12] Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152; 784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [13] Pitt HA, Postier RG, MacGowan AW, Frank LW, Surmak AJ, Sitzman JV, et al. Prophylactic antibiotics in vascular surgery. Topical, systemic, or both? *Ann Surg*. 1980; 192; 356-364.
- [14] Freischlag J, McGrattan M, Busuttill RW. Topical versus systemic cephalosporin administration in elective biliary operations. *Surgery*. 1984; 96; 686-693.
- [15] Juul P, Merrild U, Kronborg O. Topical ampicillin in addition to a systemic antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28; 804-806.
- [16] Moesgaard F, Nielsen ML, Hjortrup A, Kjersgaard P, Sørensen C, Larsen PN, et al. Intracincisional antibiotic in addition to systemic antibiotic treatment fails to reduce wound infection rates in contaminated abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32; 36-38. doi: 10.1007/BF02554723.
- [17] Ruiz-Tovar J, Cansado P, Perez-Soler M, Gomez MA, Llaveró C, Calero P, et al. Effect of gentamicin lavage of the axillary surgical bed after lymph node dissection on drainage discharge volume. *Breast*. 2013; 22; 874-878. doi: 10.1016/j.breast.2013.03.008.
- [18] Anglen JO, Apostoles S, Christensen G, Gainer B. The efficacy of various irrigation solutions in removing slime-producing staphylococcus. *J Orthop Trauma*. 1994; 8; 390-396.
- [19] Goswami K, Cho J, Manrique J, Higuera CA, Della Valle CJ, Parvizi J. Polymyxin and bacitracin in the irrigation solution; there is no role for this practice. *Musculoskeletal Infection Society Annual Open Scientific Meeting (Philadelphia)*. 2018.
- [20] Conroy BP, Anglen JO, Simpson WA, Christensen G, Phaup G, Yeager R, et al. Comparison of castile soap, benzalkonium chloride, and bacitracin as irrigation solutions for complex contaminated orthopaedic wounds. *J Orthop Trauma*. 1999; 13; 332-337.
- [21] Damm S. Intraoperative anaphylaxis associated with bacitracin irrigation. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68; 323-327. doi: 10.2146/ajhp090238.
- [22] Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF, Maibach HI, Belsito DL, Pratt MD, et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis*. 2009; 20; 149-160.
- [23] Savitz SI, Savitz MH, Goldstein HB, Mouracade CT, Malangone S. Topical irrigation with polymyxin and bacitracin for spinal surgery. *Surg Neurol*. 1998; 50; 208-212.
- [24] Scherr DD, Dodd TA, Buckingham WW. Prophylactic use of topical antibiotic irrigation in uninfected surgical wounds. A microbiological evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1972; 54; 634-640.
- [25] Rosenstein BD, Wilson FC, Funderburk CH. The use of bacitracin irrigation to prevent infection in postoperative skeletal wounds. An experimental study. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71; 427-430.
- [26] Whiteside LA. Prophylactic peri-operative local antibiotic irrigation. *Bone Joint J*. 2016; 98-B; 23-26. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36357.
- [27] McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill ADK, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66; 693-701. doi: 10.1093/jac/dkr009.

Rhidian Morgan-Jones, Javad Parvizi

问题 5: 在关节 PJI 的清创手术过程中,可以将非抗生素的天然抗菌剂(如蜂蜜、醋)作为冲洗液吗?

建议: 在手术清创过程中,非抗生素的抗菌剂(如蜂蜜、醋等)或许可以作为冲洗液。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 39%;反对: 43%;弃权: 18%。无共识。

阐释

随着多重耐药的微生物变得越来越普遍,对非抗生素抗微生物治疗的需求再次变得重要(就像在抗生素出现之前一样)。在完成了手术和机械清创以后,有几个现成的局部化学清洗剂可供选择^[1]。这些选择包括醋(乙酸)、蜂蜜、过氧化氢、局部麻醉剂、碘和氯己定。目前没有 PJI 中使用这些物质进行深部伤口冲洗的 RCT。通常,这类研究的证据十分有限,并且多来自慢性伤口感染^[2,3]。

醋

醋作为抗菌剂已经使用了几千年^[4]。只有 Williams

等在 2015 年报道了其作为骨科深创面冲洗剂的应用^[5]。这项研究表明,将 3% 醋酸(acetic acid, AA)浸泡作为清创方案的一部分,对于患者是安全的。尽管其确切的作用机制尚不明确,但 0.19% 体积分数的 AA 足以完全抑制细菌生长。或许 pH 的变化是一种潜在的作用机制。

蜂蜜

蜂蜜在局部伤口管理中的应用有着悠久的历史^[6]。在 PJI 患者再次置入假体手术时,在深部创面局部使用蜂蜜的案例很少^[7]。在这些案例中,都使用了无菌环境下制造的“SurgiHoney”产品(SurgiHoney RO, Southmoor, Abingdon, United Kingdom)。没有不良反应的报道,但也没有得出关于疗效的结论。

过氧化氢

骨科医师可以把口腔科出版物作为借鉴经验的来源。Gustumhaugen 等^[8]的一篇文章发现过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 是一种有效的生物膜清洗剂, 这一点在其与机械清洗剂联合使用时尤为明显。

局麻药

大鼠腹膜炎的实验研究提供了间接的证据。在生理盐水中加入布比卡因冲洗可延长生存期^[9]。罗哌卡因的研究也有鼓舞人心的发现^[10]。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Khan W, Morgan-Jones R. Debridement: Defining something we all do. *J Trauma Orthop.* 2016; 04: 48.
[2] Daeschlein G. Antimicrobial and antiseptic strategies in wound management. *Int Wound J.* 2013; 10 Suppl 1: 9 - 14. doi: 10.1111/iwj.12175.

- [3] Schwartz JA, Goss SG, Facchin F, Avdagic E, Lantis JC. Surgical debridement alone does not adequately reduce planktonic bioburden in chronic lower extremity wounds. *J Wound Care.* 2014; 23: S4, S6, S8 passim. doi: 10.12968/jowc.2014.23.Sup9.S4.
[4] Mikoh P, Murray J, Williams R. Novel antibiotic delivery and novel antimicrobials in prosthetic joint infection. *J Trauma Orthop.* 2016; 4: 52.
[5] Williams RL, Ayre WN, Khan WS, Mehta A, Morgan-Jones R. Acetic acid as part of a debridement protocol during revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 953 - 957. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.010.
[6] Surgery and honey | The Bulletin of the Royal College of Surgeons of England n. d. <https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/full/10.1308/rcsbull.2017.52> (accessed August 10, 2018).
[7] Saeed K, Dryden M, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, et al. Prosthetic joints: shining lights on challenging blind spots. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49: 153 - 161. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.015.
[8] Gustumhaugen E, Lönn-Stensrud J, Scheic AA, Lyngstadaas SP, Ekfeldt A, Taxt-Lamolle S. Effect of chemical and mechanical debridement techniques on bacterial re-growth on rough titanium surfaces: an in vitro study. *Clin Oral Implants Res.* 2014; 25: 707 - 713. doi: 10.1111/clr.12130.
[9] Camargo MG, Fagundes JJ, Leal RF, Ayrizono M de LS, Rossi DH dos G, Oliveira P de SP, et al. Influence of the peritoneal lavage with bupivacaine on the survival and resistance of colonic anastomoses performed under fecal peritonitis in rats. *Acta Cir Bras.* 2013; 28: 783 - 787.
[10] Brocco MC, Gomez RS, Paulo DNS, Almeida CED de, Baptista JF de A. Histological features of peritoneal lavage with ropivacaine in rats with fecal peritonitis. *Acta Cir Bras.* 2012; 27: 193 - 199.

1.16 手术室(手术技术)

Francisco Rafael Grieco Silva, Snir Heller, Eric B. Smith, Tal Frenkel

问题 1: 皮肤切开后是否需要更换刀片后再进行深部剥离?

建议: 是的。切开皮肤后应更换手术刀。有研究表明,来自皮肤表层的细菌会污染手术刀,并可能将其带入到更深的组织中。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 6%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

感染对关节置换术产生毁灭性的影响, 因此, 寻找减少污染的方法一直是必要的。污染的主要来源是皮肤和手术室空气中的颗粒^[1,2]。对于皮肤和深部组织分别使用不同刀片的做法备受质疑, 但对于这一问题的争议仍然存在^[3-10]。

术前用抗菌药物备皮有助于减少微生物的数量, 但不能完全消灭微生物, 尤其是常住菌群。有一种假说: 当皮肤被切开的时候, 定植在皮肤深层的微生物会污染暴露在外的组织, 导致 SSI 的发生^[11-13]。

针对这一问题, 有一项根据 PRISMA 指南和 PRISMA 声明做出的系统评价。在 2017 年 2 月, 这项研究使用电子数据库 PubMed, Medline 和 Cochrane 图书馆对文献进行了全面检索。检索的策略是: “Arthroplasty (关节成形术)” 和 “Infection (感染)” 和 “Knife (刀)” 或

“Blade(刀片)”。仅有英文的文献被纳入研究。删除重复项目后, 得到 4 个结果。由于这方面的研究较少, 因此对纳入研究文章的类型没有限制。交叉引用显示了另外 4 个结果。一项研究没有进行分析, 因为它不是一向比较性的研究, 于是留下 7 篇文献纳入研究以供分析。

皮肤和深部刀片的污染率是通过费希尔精确检验 (Fisher exact test) 得出的。最终纳入研究的文献有 7 篇 (表 1-1-20)。没有任何一项研究表明刀片的污染与 SSI 有直接关系。6 项研究不能证明使用表皮和深部刀片之间的污染率存在差异^[5,8-12]。在一项研究中, 深部刀片的污染程度明显高于切皮刀片^[7]。对所有 7 项研究的分析表明, 深部刀片的污染率高于切皮刀片。

Schindler 等在最近的一项研究中, 以髋关节或膝关节置换术患者作为研究对象, 比较了切皮刀片、深部刀片和对照组的污染率^[12]。尽管两组之间在污染率上没有差异, 但他们发现切皮刀片中分离的皮肤病原体的发生率高于

表 1-1-20

作者	年份	总病例数			污染病例			切皮刀片与深部刀片微生物相同	深部感染	P
		切皮刀片	深部刀片	对照组刀片	切皮刀片	深部刀片	对照组刀片			
Fairclough ^[5]	1983	187	187	—	8	8		2	1*	1
Hill ^[8]	1985	93	93		8	8		2	0	1
Grabe ^[7]	1985	358	358		29	67		11	7**	0.000 3
Ramón ^[9]	1994	115	115		6	13		2	2	0.15
Schindler ^[12]	2006	203	203	203	31	22	13	3	—	0.18
Ottesen ^[10]	2014	277	277	277	8	5	5	1	0	0.58
Trikha ^[11]	2016	92	92	92	6	7	0	2	5**	1
合计		1 325	1 325	572	96	130	18	23	15	0.03

注：* 在感染的伤口检出的病原体在两种刀片上均为检出。 ** 浅表感染。

深部刀片或对照组刀片(这说明这些标本在实验室中没有受到污染)。本研究对深部或浅部感染的发展进行评估。由于这方面的文献太少,即使有先进的研究技术,研究人员也很难给出这个问题的答案,因此给出了较低强度的证据等级。

综合考虑更换刀片的低成本、上述研究的方法以及 PJI 的潜在破坏性后果,我们反对在切皮后不更换刀片。因此,我们建议:在切皮后更换手术刀再进行深部操作这一古老的外科技术,应当得以保留。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Ha'eri GB, Wiley AM. Total hip replacement in a laminar flow environment with special reference to deep infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 163-168.
- [2] Howarth FH. Prevention of airborne infection during surgery. *Lancet.* 1985; 1: 386-388.
- [3] Jacobs HB. Skin knife-deep knife: the ritual and practice of skin incisions. *Ann Surg* 1974; 179: 102-104.
- [4] Ritter MA, French ML, Eitzen HE. Bacterial contamination of the

- surgical knife. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 158-160.
- [5] Fairclough JA, Mackie IG, Mintowt-Czyz W, Phillips GE. The contaminated skin-knife. A surgical myth. *J Bone Joint Surg Br.* 1983; 65: 210.
- [6] Hasselgren PO, Hagberg E, Malmer H, Säljö A, Sceman T. One instead of two knives for surgical incision. Does it increase the risk of postoperative wound infection? *Arch Surg.* 1984; 119: 917-920.
- [7] Grabe N, Falstie-Jensen S, Fredberg U, Schröder H, Sørensen I. The contaminated skin-knife — fact or fiction. *J Hosp Infect.* 1985; 6: 252-256.
- [8] Hill R, Blair S, Neely J, Ramanathan M. Changing knives a wasteful and unnecessary ritual. *Ann R Coll Surg Engl.* 1985; 67: 149-151.
- [9] Ramón R, García S, Combalá A, Puig de la Bellacasa J, Segur JM. Bacteriological study of surgical knives; is the use of two blades necessary? *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994; 113: 157-158.
- [10] Ottesen C, Skovby A, Troelsen A, Specht C, Friis-Møller A, Husted H. No need to change the skin knife in modern arthroplasty surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134: 1163-1166. doi: 10.1007/s00402-014-1974-z.
- [11] Trikha V, Saini P, Mathur P, Agarwal A, Kumar SV, Choudhary B. Single versus double blade technique for skin incision and deep dissection in surgery for closed fracture; a prospective randomised control study. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016; 24: 67-71. doi: 10.1177/230949901602400116.
- [12] Schindler OS, Spencer RF, Smith MD. Should we use a separate knife for the skin? *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 382-385. doi: 10.1302/0301-620X.88B3.17155.
- [13] Selwyn S. Skin preparation, the surgical 'scrub' and related rituals. In: Karran S, editor. *Controversies in Surgical Sepsis.*, ABC-CLIO; 1980, p. 23-32.

Danielle Ponzio, Qiaojie Wang, Robert E. Booth

问题 2: 手术时间会影响 SSI/PJI 的风险吗?

建议: 是的。手术时间延长与 SSI 之间存在关联。手术时间的延长可能是由于手术中相当多且不可避免的复杂操作造成的。通过协调努力,在手术技术不打折扣的情况下尽量减少手术时间,可为预防感染提供额外的益处。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 99%;反对: 0;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

一些系统评价和荟萃分析表明手术时间和 SSI 以及 PJI 之间存在关联。Urquhart 等^[1]发表了一篇关于 THA

后发生 SSI 的危险因素的系统评价,通过两项研究^[2,3]发现,手术时间延长是深部 SSI 的独立危险因素^[2,3](其中一项研究并不是针对关节置换术的)。Kong 等发表了一项荟萃分析,发现初次 THA 或 TKA 手术时间与 SSI 相关

(标准化均数差: 0.49, 95%CI 0.19~0.78)^[4]。Cheng 等对包括骨科手术在内的多种外科手术进行了荟萃分析^[5]。分析显示,手术时间延长与 SSI 之间的相关性通常具有统计学意义,如果规定不同时间阈值,SSI 的可能性相差接近 2 倍^[5]。SSI 发生的可能性随时间的增加而增加。例如,每增加 15 分钟、30 分钟和 60 分钟的手术时间,SSI 的可能性会分别增加 13%、17% 和 37%^[5]。在不同的手术过程中,发生 SSI 患者的平均手术时间比没有发生 SSI 的患者平均延长约 30 分钟^[5]。

管理和登记处数据库也将手术时间增加与 SSI/PJI 联系起来,差异具有统计学意义。Duchman 等在 2011~2013 年使用 NSQIP 数据库调查了 99 444 名患者,发现初级人工 TJA 持续时间超过 120 分钟时,SSI 增加^[6]。在他们的多变量分析中,手术时间超过 120 分钟仍然是所有并发症和创伤并发症的独立预测因素,而超过 120 分钟后,手术时间每增加 30 分钟,风险就会进一步增加^[6]。Namba 等从美国 6 个地域的 45 个地点收集数据,对注册表中的 56 216 个初次 TKA 手术进行分析,发现操作时间每增加 15 分钟,深部 SSI 风险便增加 9%(95%CI 4%~13%)^[7]。缩短手术时间也与低感染风险相关^[7]。1987~2001 年,挪威人工关节置换术登记机构报道了一项针对 66 650 例初次 THA 手术的研究,结果显示,有骨水泥内植物且手术时间超过 150 分钟,会增加因感染而导致的翻修风险^[8]。Kurtz 等在 1997~2006 年,从一个医疗保险索赔数据库中调查了 69 663 名 65 岁以上接受 TKA 手术治疗的患者,发现手术持续时间越长,PJI 的风险越大(手术时间 > 210 分钟与手术时间 < 120 分钟的风险比为 1.59)^[9]。Song 等对韩国医院感染监测系统的 26 家医院的 6 848 例进行了多变量分析,发现手术时间延长(超过 75%)是 THA 后 SSI 的独立危险因素,但对 TKA 则不是^[10]。Dicks 等发现,接受 TKA 或 THA 的患者,如果手术持续时间延长超过 75%,则 SSI 的风险较高^[11]。Peersman 等发现 TKA 手术时间超过 2.5 小时与感染发生率增加相关,并且手术时间可以用于患者风险的评估^[12]。

数据库研究存在固有的局限性,如:样本的显著异质性、数据采集的差异、样本内 PJI 诊断标准不同等。因此,在这种情况下,单一机构的研究是有意义的,因为患者接受同样的护理方案,可以获得更可靠的数据收集。然而,由于缺乏足够的样本量、缺乏多变量分析和对 PJI 的诊断标准不同,限制了单一机构研究质量的提高。Peersman 等将性别、年龄匹配的 113 例 TKA 后发生 PJI 的患者与初次 TKA 后未发生感染的患者进行比较^[13]。PJI 与非感染病例的平均手术时间分别是 127 分钟和 93 分钟,统计学差异显著,手术时间延长被认为是导致感染的危险因素。本研究的局限性在于对照组只在年龄和性别上匹配,而在其他重要的混杂因素上不匹配。此外,感染组包括初次置换和翻修病例,对照组仅包括初次置换病例。在另一

个机构针对 5 277 例 TJA 的研究中,总感染率为 0.98%(51/5 277)^[14]。该研究采用二项式广义线性模型,发现手术时间延长与感染发生率增加相关($Z = 4.325, P < 0.001$)。在 TKA 中,较长的止血带时间也可以预测 SSI ($Z = 2.867, P = 0.004$)^[14]。同样地,这项研究的主要局限性是它没有包括诸如糖尿病、类风湿关节炎或肥胖等混杂因素。在 Wang 等^[15]的一项回顾性研究中,17 342 例单侧初次 TKA 和 THA 由 7 名熟练的外科医生实施手术,研究发现:与手术时间为 60~90 分钟的患者相比,手术时间超过 90 分钟的患者具有更高的 SSI 和 PJI 发生率(2.1% 和 1.4%),前者的这一比例分别为 0.9% 和 0.7%。这一差异具有统计学意义($P < 0.01$)。经多元回归控制多个混杂因素后,手术时间延长依旧是术后 90 天(OR 1.01, 95%CI 1.002~1.016, $P = 0.009$)和术后 1 年内(OR 1.01, 95%CI 1.00~1.02, $P = 0.040$)发生 PJI 的独立危险因素^[15]。

相比之下,一些研究未能证明这种相关性,尤其是在控制混杂变量时更是如此。在对 9 245 例 TJA 患者(4 185 例 TKA, 5 060 例 THA)的回顾性分析中,单因素分析显示手术时间较长是 PJI 的易感因素,但经混杂因素调整后的多因素分析显示,手术时间并不是 PJI 的独立易感因素^[16]。相似地,Naranje 等在控制了年龄和性别因素后发现,没有明显证据表明手术时间的延长会增加因感染而导致翻修的危险^[17]。然而,他们确实发现手术时间增加 15 分钟,平均增加了 15.6% 的因感染而导致的翻修风险($P = 0.053; 95\%CI 0 \sim 34.1\%$)^[17]。Saleh 等回顾性分析了 1 181 例初次 TKA 和 1 124 例初次 THA,在检测的因素中,仅血肿形成和术后引流天数是 SSI 或深部伤口感染的显著预测因子,手术时间不是显著危险因素^[18]。Carroll 等对在一个研究所接受 THA 和 TKA 的 964 例患者进行了为期 18 个月的回顾性队列研究。

虽然在 TKA 队列中止血带时间被认为是浅表伤口并发症(其定义为手术后 30 天内的浅表切口感染或较长时间的伤口渗出物)的独立危险因素,但在他们的分析中,手术时间不是独立危险因素^[19]。最后,Kremers 等发现 SSI 与手术时间之间没有显著相关性^[20]。

有相当多的证据表明,手术时间延长与 SSI/PJI 之间存在相关性,而少数研究表明两者没有相关性。应当采取措施减少术中时间的延误,并且在引入延长手术时间的措施时需格外谨慎。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA, et al. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1216 - 1222. e1 - 3. doi: 10.1016/j.arth.2009.08.011.
- [2] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 844 - 850. doi: 10.1302/0301 - 620X.

- 87B6.15121.
- [3] Huotari K, Agthe N, Lyytikäinen O. Validation of surgical site infection surveillance in orthopedic procedures. *Am J Infect Control*. 2007; 35: 216 - 221. doi: 10.1016/j.ajic.2006.01.009.
- [4] Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2017; 14: 529 - 536. doi: 10.1111/iwj.12640.
- [5] Cheng H, Chen BP-H, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review. *Surg Infect*. 2017; 18: 722 - 735. doi: 10.1089/sur.2017.089.
- [6] Duchman KR, Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Bedard NA, Callaghan JJ. Operative time affects short-term complications in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1285 - 1291. doi: 10.1016/j.arth.2016.12.003.
- [7] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 775 - 782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [8] Smånbrekke A, Espehaug B, Havelin L, Furnes O. Operating time and survival of primary total hip replacements: An analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987 - 2001. *Acta Orthop Scand*. 2004; 75: 524 - 532. doi: 10.1080/00016470410001376.
- [9] Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 52 - 56. doi: 10.1007/s11999-009-1013-5.
- [10] Song KH, Kim ES, Kim YK, Jin HY, Jeong SY, Kwak YG, et al. Differences in the risk factors for surgical site infection between total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in the Korean Nosocomial infections surveillance system (KONIS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 1086 - 1093. doi: 10.1086/668020.
- [11] Dicks KV, Baker AW, Durkin MJ, Anderson DJ, Moehring RW, Chen LF, et al. short operative duration and surgical site infection risk in hip and knee arthroplasty procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 1431 - 1436. doi: 10.1017/icc.2015.222.
- [12] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MGE, Richart T. Prolonged operative time correlates with increased infection rate after total knee arthroplasty. *HSS J*. 2006; 2: 70 - 72. doi: 10.1007/s11420-005-0130-2.
- [13] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 392: 15 - 23.
- [14] Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 1128 - 1133. doi: 10.1302/0301-620X.92B8.24333.
- [15] Wang Q, Goswami K, Shohat N, Aalirezaie A, Manrique J, Parvizi J. Longer operative time results in a higher rate of periprosthetic joint infection after primary joint arthroplasty. *Roth Orthop J*. 2018.
- [16] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [17] Naranje S, Lendway L, Mehle S, Gioe TJ. Does operative time affect infection rate in primary total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 64 - 69. doi: 10.1007/s11999-014-3628-4.
- [18] Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res*. 2002; 20: 506 - 515. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00153-X.
- [19] Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 130 - 135. doi: 10.1111/1469-0691.12209.
- [20] Kreemers HM, Kreemers WK, Berry DJ, Lewallen DG. Patient-reported outcomes can be used to identify patients at risk for total knee arthroplasty revision and potentially individualize postsurgery follow-up. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3304 - 3307. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.043.

Philip C. Noble, Jason Jennings, Marc Angerame, Farhang Alaei, Adam C. Brekke, Sara Stephens, Sabir Ismaili, Ryan Blackwell

问题 3: 内植物抗生素涂层会降低 SSI/PJI 的风险吗?

建议: 根据体外和临床前动物模型研究,在内植物上添加抗菌涂层可以减少 SSI 和(或)PJI。在小部分患者中,抗生素涂层内植物使用的结果令人鼓舞。仍需要进行更大规模的研究来证明这一技术的价值。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 6%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

生物材料内植物在骨科手术中发挥着重要作用。然而,植入生物材料周围的感染仍然是导致手术失败的主要原因,对于 THA 和 TKA 来说更是如此^[1-3]。生物膜理论及其在细菌生长繁殖中的作用在现代 TJA 以及 PJI 的病因和发病机制中发挥着至关重要的作用^[4-8]。表面粗糙度、疏水性和静电电荷是植入生物材料的重要特性,细菌利用这些特性进行黏附^[9,10]。为减少这些并发症的发生,人们提出了在内植物表面使用抗菌材料或抗生素涂层的策略。在过去的 30 年中,内植物生物材料表面抗菌涂层技术不断发展^[11]。Romano 等描述了未来抗菌涂层的理想特性: 它们将在体内被证明具有良好的抗菌特性,抗菌谱广泛,易于处理,低成本高效益,且在确保骨组织愈合、表面生长或骨长入的同时,没有局部或全身毒性^[9]。抗菌涂层可分为以下 3 类: ① 围术期局部抗生素载体或涂层

(local carrier or coating, LCC); ② 被动表面处理/改性 (passive surface finishing/modification, PSM); ③ 主动表面处理/改性 (active surface finishing/modification, ASM)^[9]。

第一类: LCC, 在手术时发挥抗生素载体或涂层作用。在这类载体中,运用最广泛和研究最深入的是含有抗生素的骨水泥,它被用于髓内钉或人工关节组件的涂层^[12]。有一项多中心 RCT, 该试验对 380 名接受全髋、膝关节初次置换和翻修手术的患者进行了研究, 外科医生将抗生素水凝胶涂抹在内植物上, 其降低 SSI 的作用得以证实^[13]。类似地, 还有一项关于人工关节感染后二期翻修的预实验, 该研究使用了一种可吸收含庆大霉素或万古霉素钙基骨替代材料^[14]。随访时间至少一年, 95% 的患者未出现任何感染的临床症状。然而, 此预实验中没有使用对照组^[14]。另外, 这些研究以及其他较小规模的研究都没有能力为其广泛使用提出明确的建议。

第二类: PSM, 主要围绕着通过化学和(或)物理改性

来降低植入生物材料表面细菌附着的能力,从而达到预防生物膜形成的作用。这些改性不依赖于抑菌和杀菌药物在组织周围的释放。这类技术包括对内植物表层进行UV照射,以增加内植物的亲水性,从而降低细菌黏附性^[15]。在体外研究中,改变内植物表面的形貌而不降低骨整合作用已被证明能够降低细菌黏附^[16-19]。高聚合物涂层(亲水性聚甲基丙烯酸或聚环氧乙烷)或水凝胶涂层同样有助于阻止细菌在钛内植物表面黏附^[18,20-24]。PSM在植入生物材料中的应用前景广泛,然而,由于涂层或表面改性导致的强大的抗黏附特性,这是否会影响骨整合是一个备受关注的问题。在广泛应用于临床之前,还需要进一步的体外和体内研究。

第三类:ASM,包括:通过对内植物表面改性,赋予其药理学抗菌活性,如:抗生素、消毒液、金属离子和(或)有机化合物^[9]。表面抗菌的新方法主要围绕镁、金、银等金属离子^[25-31]以及氯己定^[32]等非金属材料展开。抗生素可喷涂或共价黏附于内植物表面^[33],可通过水凝胶或涂层施用^[13,34],也可装载于纳米管中并通过纳米管释放^[35,36]。虽然有大量的载体可以将抗生素运送到周围的组织,但是能证明这种技术的安全性和有效性的体外研究还很少,体内研究也相对缺乏。关于ASM的另一个困扰是涂层的变异范围太广,这使得我们很难从目前关于ASM的文献中得出结论。虽然有研究表明,抗生素涂层不会影响动物模型的骨愈合^[37,38],但这项技术尚缺乏临床研究。

或许研究得最深入的抗菌涂层是抗菌剂,如浸渍在内植物中的或涂层中的金属离子。无论是体外实验,还是动物模型体内实验,都证实了其显著的抗菌效果^[23,25,26,28,31,36,39-41]。此外,对于人工关节假体银离子涂层的临床研究表明,金属离子涂层具有有效的抗菌作用,从而降低了感染的发生^[42-44]。然而,这些研究基本上是回顾性的,不足以提供确凿的证据来支持这类技术的广泛应用。同时,也有人担忧来源于金属离子的毒性,但从目前的许多的研究看来,几乎没有证据表明这种涂层存在毒性或副作用^[30,40,45]。回顾目前关于抗菌涂层的文献可以看出,金属离子涂层在效果和近期应用方面是最有前景的。

尽管这些文献报道看起来很有希望,但仍然缺乏针对人工关节置换手术的高水平对照试验,这表明现在下结论说抗菌涂层可减少初次置换或翻修手术后的SSI/PJI还为时尚早。然而,这些策略在高风险的初次置换或翻修手术中可能是有益的。需要进行进一步高质量的研究来探讨这些问题的真谛。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

[1] Melvin JS, Karthikeyan T, Cope R, Fehring TK. Early failures in total hip arthroplasty — a changing paradigm. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1285 - 1288. doi: 10.1016/j.arth.2013.12.024.
[2] Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J. Why are total knee arthroplasties failing today — has anything changed after 10 years? *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1774 - 1778. doi: 10.1016/j.arth.

2013.07.024.
[3] Khan M, Osman K, Green G, Haddad FS. The epidemiology of failure in total knee arthroplasty: avoiding your next revision. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 105 - 112. doi: 10.1302/0301 - 620X.98B1.36293.
[4] Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med*. 1970; 282: 198 - 206. doi: 10.1056/NEJM197001222820406.
[5] Griffin JW, Guillot SJ, Redick JA, Browne JA. Removed antibiotic-impregnated cement spacers in two-stage revision joint arthroplasty do not show biofilm formation in vivo. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1796 - 1799. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.019.
[6] Nguyen LL, Nelson CL, Saccente M, Smeltzer MS, Wassell DL, McLaren SG. Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 29 - 37.
[7] Stoodley P, Nistico L, Johnson S, Lasko L-A, Baratz M, Gahlot V, et al. Direct demonstration of viable staphylococcus aureus biofilms in an infected total joint arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1751 - 1758. doi: 10.2106/JBJS.G.00838.
[8] Urish KL, DeMuth PW, Kwan BW, Craft DW, Ma D, Haider H, et al. Antibiotic-tolerant staphylococcus aureus biofilm persists on arthroplasty materials. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 1649 - 1656. doi: 10.1007/s11999 - 016 - 4720 - 8.
[9] Romanò CL, Scarponi S, Gallazzi E, Romanò D, Drago L. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg*. 2015; 10: 157. doi: 10.1186/s13018 - 015 - 0294 - 5.
[10] Chen Y, Busscher HJ, van der Mei HC, Norde W. Statistical analysis of long-and short-range forces involved in bacterial adhesion to substratum surfaces as measured using atomic force microscopy. *Appl Environ Microbiol*. 2011; 77: 5065 - 5070. doi: 10.1128/AEM.00502 - 11.
[11] Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988; 14: 205 - 224.
[12] Schmidmaier G, Kerstan M, Schwabe P, Südkamp N, Raschke M. Clinical experiences in the use of a gentamicin-coated titanium nail in tibia fractures. *Injury*. 2017; 48: 2235 - 2241. doi: 10.1016/j.injury.2017.07.008.
[13] Romanò CL, Malizos K, Capuano N, Mezzoprete R, D'Arienzo M, et al. Does an antibiotic-loaded hydrogel coating reduce early post-surgical infection after joint arthroplasty? *J Bone Joint Infect*. 2016; 1: 34 - 41. doi: 10.7150/jbji.15986.
[14] Logoluso N, Drago L, Gallazzi E, George DA, Morelli I, Romanò CL. Calcium-based, antibiotic-loaded bone substitute as an implant coating: a pilot clinical study. *J Bone Jt Infect*. 2016; 1: 59 - 64. doi: 10.7150/jbji.17586.
[15] Gallardo-Moreno AM, Pacha-Olivenza MA, Saldaña L, Pérez-Giraldo C, Bruque JM, Vilaboa N, et al. In vitro biocompatibility and bacterial adhesion of physico-chemically modified Ti₆Al₄V surface by means of UV irradiation. *Acta Biomater*. 2009; 5: 181 - 192. doi: 10.1016/j.actbio.2008.07.028.
[16] Della Valle C, Visai L, Santin M, Cigada A, Candiani G, Pezzoli D, et al. A novel antibacterial modification treatment of titanium capable to improve osseointegration. *Int J Artif Organs*. 2012; 35: 864 - 875. doi: 10.5301/ijao.5000161.
[17] Liu L, Bhatia R, Webster TJ. Atomic layer deposition of nano - TiO₂ thin films with enhanced biocompatibility and antimicrobial activity for orthopedic implants. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 8711 - 8723. doi: 10.2147/IJN.S148065.
[18] Ma Y, Chen M, Jones JE, Ritts AC, Yu Q, Sun H. Inhibition of Staphylococcus epidermidis biofilm by trimethylsilane plasma coating. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5923 - 5937. doi: 10.1128/AAC.01739 - 12.
[19] Diefenbeck M, Mückley T, Schrader C, Schmidt J, Zankovych S, Bossert J, et al. The effect of plasma chemical oxidation of titanium alloy on bone-implant contact in rats. *Biomaterials*. 2011; 32: 8041 - 8047. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.046.
[20] Drago L, Boot W, Dimas K, Malizos K, Hänsch GM, Stuyck J, et al. Does implant coating with antibacterial-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3311 - 3323. doi: 10.1007/s11999 - 014 - 3558 - 1.
[21] Pfeufer NY, Hofmann-Peiker K, Mühle M, Warnke PH, Weigel MC, Kleine M. Bioactive coating of titanium surfaces with recombinant human β - defensin - 2 (rHu β D₂) may prevent bacterial colonization in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 840 - 846. doi: 10.2106/JBJS.I.01738.
[22] Chen R, Wilcox MD, Ho KK, Smyth D, Kumar N. Antimicrobial peptide melimine coating for titanium and its in vivo antibacterial activity in rodent subcutaneous infection models. *Biomaterials*. 2016; 85: 142 - 151. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.063.
[23] Harris LG, Tosatti S, Wieland M, Textor M, Richards RG. Staphylococcus aureus adhesion to titanium oxide surfaces coated with non-functionalized and peptide-functionalized poly(L-lysine)-grafted-poly(ethylene glycol) copolymers. *Biomaterials*. 2004; 25: 4135 - 4148. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.11.033.
[24] Kazemzadeh-Narbat M, Noordin S, Masri BA, Garbuz DS, Duncan CP, et al. Drug release and bone growth studies of antimicrobial peptide-loaded calcium phosphate coating on titanium. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012; 100: 1344 - 1352. doi: 10.1002/jbm.

- b.32701.
- [25] Kose N, Otuzbir A, Pekşen C, Kiremitçi A, Doğan A. A silver ion-doped calcium phosphate-based ceramic nanopowder-coated prosthesis increased infection resistance. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 2532–2539. doi: 10.1007/s11999-013-2894-x.
- [26] Kuehl R, Brunetto PS, Woischnig A-K, Varisco M, Rajacic Z, Vosbeck J, et al. Preventing implant-associated infections by silver coating. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 2467–2475. doi: 10.1128/AAC.02934-15.
- [27] Mauerer A, Lange B, Welsch GH, Heidenau F, Adler W, Forst R, et al. Release of Cu²⁺ from a copper-filled TiO₂ coating in a rabbit model for total knee arthroplasty. *J Mater Sci Mater Med.* 2014; 25: 813–821. doi: 10.1007/s10856-013-5116-x.
- [28] Norambuena GA, Patel R, Karau M, Wyles CC, Jannetto PJ, Bennet KE, et al. Antibacterial and biocompatible titanium-copper oxide coating may be a potential strategy to reduce periprosthetic infection: an in vitro study. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 722–732. doi: 10.1007/s11999-016-4713-7.
- [29] Shimazaki T, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Yonekura Y, Kawano S, et al. In vivo antibacterial and silver-releasing properties of novel thermal sprayed silver-containing hydroxyapatite coating. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 92: 386–389. doi: 10.1002/jbm.b.31526.
- [30] Tsukamoto M, Miyamoto H, Ando Y, Noda I, Eto S, Akiyama T, et al. Acute and subacute toxicity in vivo of thermal-sprayed silver containing hydroxyapatite coating in rat tibia. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 902343. doi: 10.1155/2014/902343.
- [31] Tran N, Kelley MN, Tran PA, Garcia DR, Jarrell JD, Hayda RA, et al. Silver doped titanium oxide-PDMS hybrid coating inhibits *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* growth on PEEK. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015; 49: 201–209. doi: 10.1016/j.msec.2014.12.072.
- [32] Riool M, Dirks AJ, Jaspers V, de Boer L, Loontjens TJ, van der Loos CM, et al. A chlorhexidine-releasing epoxy-based coating on titanium implants prevents *Staphylococcus aureus* experimental biomaterial-associated infection. *Eur Cell Mater.* 2017; 33: 143–157. doi: 10.22203/cCM.v033a11.
- [33] Gerits E, Kucharíková S, Van Dijck P, Erdtmann M, Krona A, Lövenklev M, et al. Antibacterial activity of a new broad-spectrum antibiotic covalently bound to titanium surfaces. *J Orthop Res.* 2016; 34: 2191–2198. doi: 10.1002/jor.23238.
- [34] Malizos K, Blauth M, Danita A, Capuano N, Mezzoprete R, Logoluso N, et al. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol.* 2017; 18: 159–169. doi: 10.1007/s10195-017-0442-2.
- [35] Ambrose CG, Clyburn TA, Mika J, Gogola GR, Kaplan HB, Wanger A, et al. Evaluation of antibiotic-impregnated microspheres for the prevention of implant-associated orthopaedic infections. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 128–134. doi: 10.2106/JBJS.L.01750.
- [36] Esfandiari N, Simchi A, Bagheri R. Size tuning of Ag-decorated TiO₂ nanotube arrays for improved bactericidal capacity of orthopedic implants. *J Biomed Mater Res A.* 2014; 102: 2625–2635. doi: 10.1002/jbm.a.34934.
- [37] Moojen DJF, Vogely HC, Fleer A, Nikkels PGJ, Higham PA, Verbout AJ, et al. Prophylaxis of infection and effects on osseointegration using a tobramycin-apatite coating on titanium implants — an experimental study in the rabbit. *J Orthop Res.* 2009; 27: 710–716. doi: 10.1002/jor.20808.
- [38] Fassbender M, Minkwitz S, Kronbach Z, Strobel C, Kadow-Romacker A, Schmidmaier G, et al. Local gentamicin application does not interfere with bone healing in a rat model. *Bone.* 2013; 55: 298–304. doi: 10.1016/j.bone.2013.04.018.
- [39] Cheng H, Li Y, Huo K, Gao B, Xiong W. Long-lasting in vivo and in vitro antibacterial ability of nanostructured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *J Biomed Mater Res A.* 2014; 102: 3488–3499. doi: 10.1002/jbm.a.35019.
- [40] Gosheger G, Harges J, Ahrens H, Streitburger A, Bueger H, Erren M, et al. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model — an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials.* 2004; 25: 5547–5556. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.008.
- [41] Kose N, Çaylak R, Pekşen C, Kiremitçi A, Burukoglu D, Koparal S, et al. Silver ion doped ceramic nano-powder coated nails prevent infection in open fractures; In vivo study. *Injury.* 2016; 47: 320–324. doi: 10.1016/j.injury.2015.10.006.
- [42] Donati F, Di Giacomo G, D'Adamo S, Ziranu A, Careri S, Rosa M, et al. Silver-coated hip megaprosthesis in oncological limb salvage surgery. *BioMed Res Int.* 2016; 2016: 9079041. doi: 10.1155/2016/9079041.
- [43] Harges J, von Eiff C, Streitburger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprosthesis in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol.* 2010; 101: 389–395. doi: 10.1002/jso.21498.
- [44] Wafa H, Grimer RJ, Reddy K, Jeys L, Abudu A, Carter SR, et al. Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 252–257. doi: 10.1302/0301-620X.97B2.34554.
- [45] Scocciati G, Frenos F, Beltrami G, Campanacci DA, Capanna R. Levels of silver ions in body fluids and clinical results in silver-coated megaprosthesis after tumour, trauma or failed arthroplasty. *Injury.* 2016; 47 Suppl 4: S11–S16. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.042.

● ● ● ● ●
Paul M. Courtney, Thomas Bradbury

问题 4: 骨科手术中使用的内植物尺寸(体积)是否会影响 SSI/PJI 的风险?

建议: 更小的内植物理论上来说可以降低细菌繁殖的基质,但是目前还没有研究可以得出内植物尺寸与 PJI 发生率之间的相关性。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 85%;反对: 10%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在 OVID Medline 的检索没有发现任何探究内植物的大小和 PJI 发病率之间关系的文献。有几项回顾性研究报告指出,接受膝关节单髁置换术(unicompartmental knee arthroplasties, UKA)的患者 PJI 发生率低于 TKA 患者^[1-3]。Furnes 等对挪威的关节置换术进行了评估,发现接受 UKA 后 PJI 的总发生率远低于 TKA (0.2% vs. 1.2%, OR 2.8, P=0.01)^[3]。这可能是由于 UKA 的内植物较小,因此细菌可用于定植的区域较小。但还有许多其他可能的原因,许多因素与关节置换术后 PJI 的发生有关,包括宿主相关因素(如性别和肥胖)^[4-9]和手术因素。

Sershon 等还在预估 TKA 中的内植物的大小时确定了人口统计学变量^[10]。虽然发现体重的增加和男性与更大的内植物体积有关,但相对于内植物的大小,有其他更重要的因素导致了 PJI 的发生。

值得注意的是,即使发现内植物大小与 PJI 发生率之间存在因果关系,较大的内植物通常用于更复杂的手术,如翻修或肿瘤切除后重建。它们的手术时间更长,术中出血更多,术者身体健康状况更差。这些因素相比于内植物的大小在引发 PJI 方面发挥的作用更重要。此外,在骨丢失和骨周围相应软组织附着减少的情况下,使用较大的内植物会导致更多的死腔及随之而来的血肿形成,最终导致伤口相关疾病。

目前没有明确的数据去评估骨科手术中使用的内植物尺寸与 SSI/PJI 发生率之间的关系。需要进一步研究以确定内植物的大小与 PJI 发生率之间的任何关系。这些研究很难进行,因为很难将内植物的大小作为一个独立的变量去研究。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Society of Unicondylar Research and Continuing Education. Diagnosis of periprosthetic joint infection after unicompartmental knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 46 - 50. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.033.
- [2] Epinette J-A, Brunschweiler B, Mertl P, Mole D, Cazenave A, French Society for Hip and Knee. Unicompartmental knee arthroplasty modes of failure; wear is not the main reason for failure; a multicentre study of 418 failed knees. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012; 98: S124 - S130. doi: 10.1016/j.otsr.2012.07.002.
- [3] Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Failure mechanisms after unicompartmental and tricompartmental primary knee replacement with cement. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;

- 89; 519 - 525. doi: 10.2106/JBJS.F.00210.
- [4] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 775 - 782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [5] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 984 - 991. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017.
- [6] Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, Baron JA, Wright J, Losina E. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 1222 - 1228. doi: 10.2106/JBJS.D.02546.
- [7] Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 46 - 50. doi: 10.1016/j.arth.2005.04.023.
- [8] Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 84 - 88. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.016.
- [9] Winiarsky R, Barth P, Lotke P. Total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1998; 80: 1770 - 1774.
- [10] Sershon RA, Courtney PM, Rosenthal BD, Sporer SM, Levine BR. Can demographic variables accurately predict component sizing in primary total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3004 - 3008. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.007.

Hamish Simpson, Arjun Saxena

问题 5: 骨科手术中使用 C 型臂是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 没有研究表明术中使用 C 型臂与骨科手术中较高的 SSI 或 PJI 发生率有关。然而,根据现有的研究,似乎 C 型臂使用的看似“无菌”的保护罩,在手术过程中经常受到污染。我们建议尽量防止 C 型臂的保护罩(或任何其他部分)接触手术区域。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%; 反对: 1%; 弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

使用 C 型臂、透视、被污染的图像增强器、SSI、PJI 和感染等主题词,对 PubMed 和谷歌学术的文献进行了全面的检索。总共确定了 96 篇可能与该主题有关的文章。经过文献复习,大部分是非医学或技术论文,因此被排除。在这些研究中,没有一项将 SSI/PJI 作为结果。

在一项回顾性研究中,75 例 THA 术中应用透视,72 例 THA 术中未应用透视。两组感染发生率无差异^[1]。需要认识到的是,本研究的队列规模非常小(可能因为太小,无法检测术中应用 C 型臂增加的继发性 SSI/PJI 的潜在风险)。据我们所知,没有其他关于 C 型臂的使用与随后的 SSI/PJI 之间潜在联系的研究。我们认为这样的研究很难进行,因为 C 型臂是骨科手术的重要组成部分,只有在 C 型臂不被认为是必要的情况下,才有可能对患者进行随机分组。

有研究对手术中 C 型臂的污染情况进行评估。一项研究是在 30 例连续进行的骨折固定术中进行的。C 型臂摆放于初始位置后,每 20 分钟取一次样品进行培养。

有趣的是,在初始覆盖过程中,17% 的覆盖物被污染。80 分钟后,80% 的覆盖物被污染。只有 5 例患者在手术过程中没有受到污染^[2]。这项研究的结果令人关注,因为 C 型臂似乎是术中污染的潜在污染源。外科医生不应想当然地认为,应用于 C 型臂的“无菌”保护罩实际上是无菌的。

没有任何具体证据表明术中 C 型臂的使用与随后 SSI/PJI 发生率的增加有关。然而,有证据表明 C 型臂可能是手术野的潜在污染源。C 型臂的使用应限于真正需要术中成像的操作。在这些情况下,应特别小心,防止 C 型臂的保护罩或任何部分与手术部位接触。C 型臂和它的保护罩应该被认为从一开始就被污染了。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Chen Q, Zhou Z, Shao Y. [Intraoperative imaging to monitor prosthetic fixation for total hip arthroplasty]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2006; 20: 1172 - 1175.
- [2] Peters PG, Laughlin RT, Markert RJ, Nelles DB, Randall KL, Prayson MJ. Timing of C-arm drape contamination. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012; 13: 110 - 113. doi: 10.1089/sur.2011.054.

问题 6: 骨科手术中使用的新技术(如: 导航、机器人等)是否会影响 SSI/PJI 的风险?

建议: 没有证据表明在人工关节置换术中使用计算机导航、患者个性化定制工具和机器人辅助手术技术会增加术后 SSI/PJI 的风险。然而, 由于使用这些技术, 手术时间可能会延长, 这可能会增加随后发生 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 84%; 反对: 9%; 弃权: 7%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

过去二十年来, 新技术涌入 TJA 领域, 旨在改善预后。这些新技术包括: 计算机辅助关节置换术、机器人辅助关节置换术和患者个性化定制工具 (patient-specific instrumentation, PSI)。其中一些技术在髌、膝关节置换术领域广受接纳。然而, 这些技术在其他骨科手术中的使用, 以及使用这些技术是否会增加术后 SSI/PJI 的发生率, 关于这两者的文献研究甚少。

自 20 世纪 90 年代, 计算机辅助导航 (computer-assisted surgical, CAS) 技术被引进, 近年来该技术已得到广泛使用。其中包括无图像系统、术前成像系统和术中成像系统三种不同类型的 CAS 关节置换术。无图像系统是基于加速度计或光学导航系统, 而成像 CAS 是通过放射成像来重建患者特定解剖结构的三维模型^[1,2]。关节成形术中使用 CAS 的主要目的是改善假体位置和重建机械轴线^[3,4]。

虽然现有诸多关于检测 CAS 的放射学结果与预后功能的研究, 但对于计算机辅助导航关节置换术后 SSI/PJI 的发生率的研究数量有限。总之, 在对患者进行 12 周到 10 年不等^[5-17] 的随访的回顾性研究和前瞻性研究中均报道了 CAS 与常规关节置换术之间具有相近的感染率。通过荟萃分析比较 Bauwens 等进行的导航下膝关节置换术与 Moskal 等进行的常规膝关节置换术的结果, 也表明了这两组患者有着相近的术后感染率^[18-19]。全程计算机导航下手术需要更长的操作时间, 这是术后发生 PJI 的一项潜在危险因素。但在现有文献中却没有说明发生 PJI 的比率^[7-21]。

在大多数类型的导航辅助手术中, 有时必须临时在手术区域内或通过单独的经皮穿刺放置导针 (小型手持导航装置除外), 因此有导致手术区域污染和穿刺部位感染的可能性。然而, Kamara 和 Owens 等的研究表明穿刺部位感染发生率较低 (分别为 0.36% 和 1.2%), 从而得出结论认为: 由于临时置入导针导致的并发症发生率较低^[22,23]。

机器人系统的开发, 提高了关节置换术中选择、放置、排列内植物和切骨的准确性^[1,24,25], 但机器人辅助下关节置换术后增加关节假体感染率的研究报道却很少。在一项前瞻性研究中, Song 等对 30 名女性患者开展了双侧 TKA (一侧膝关节通过机器人辅助置入, 另一侧通过常规置入)。随机研究发现使用机器人系统未发生相关重大不良事件 (如深部感染或松动)^[26]。但是我们认识到, 在后来

的研究中样本群体过小, 从而导致无法验证感染问题。Hill 等提出高感染率限制了在关节形成术中自动系统机器人的使用, 但是只有很少的数据支持该观点^[27]。

最近推出的 PSI 旨在改善组件对线并可能降低后续翻修的风险。为此, 制造商利用 MRI、CT 和 (或) X 线片建立患者术前的解剖三维模型。由此, 可制造出特定适用于不同患者的一次性使用切割模块。PSI 理论上可以降低手术时间以及 TKA 所需的手术器械托盘的数量, 从理论上而言, 这可以降低 PJI 的风险^[28-30]。然而, 关于使用 PSI 开展 TKA 的术后感染率的文献甚少。Schoenmakers 等随访了由同一名外科医生 5 年内进行 PSI 辅助关节置换术的 200 名患者, 其报道发现假体关节感染率与常规关节置换术相近^[31]。Alvand 等进行了前瞻性 RCT 比较 PSI 与常规单间室膝关节置换术, 并发现两组间的浅表感染率相似^[32]。

目前, 没有明确的文献表明当使用最近引入的技术 (例如机器人、导航或患者特异性内植物) 进行 TJA 时, 会导致 SSI/PJI 的比率增加或减少。大多数对于这些新技术的研究检验还没有足够的力量来验证 SSI/PJI 的比率, 所以需要进行更大规模的研究来评估这个问题。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Waddell BS, Carroll K, Jerabek S. Technology in arthroplasty: are we improving value? *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2017; 10(3): 378-387.
- [2] Picard F, Deep K, Jenny JY. Current state of the art in total knee arthroplasty computer navigation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3565-3574.
- [3] Zamora LA, Humphreys KJ, Watt AM, Forel D, Cameron AL. Systematic review of computer-navigated total knee arthroplasty. *ANZ J Surg.* 2013; 83: 22-30.
- [4] Todesca A, Garro L, Penna M, Bejui-Hugues J. Conventional versus computer-navigated TKA: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25: 1778-1783.
- [5] Kim YH, Park JW, Kim JS. Computer-navigated versus conventional total knee arthroplasty a prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 2017-2024.
- [6] Kamat YD, Aurakzai KM, Adhikari AR, Matthews D, Kalairajah Y, Field RE. Does computer navigation in total knee arthroplasty improve patient outcome at midterm follow-up? *Int Orthop.* 2009; 33: 1567-1570.
- [7] Alcelik IA, Blomfield MI, Diana G, Gibbon AJ, Carrington N, Burr S. A comparison of short-term outcomes of minimally invasive computer-assisted vs minimally invasive conventional instrumentation for primary total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 410-418.
- [8] Bonutti PM, Dethmers D, Ulrich SD, Seyler TM, Mont MA. Computer navigation-assisted versus minimally invasive TKA: benefits and drawbacks. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 2756-2762.
- [9] Cip J, Widemschek M, Luegmair M, Sheinkop MB, Benesch T, Martin A. Conventional versus computer-assisted technique for total knee arthroplasty: a minimum of 5-year follow-up of 200 patients in a

- prospective randomized comparative trial. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1795 - 1802.
- [10] Roberts TD, Clatworthy MG, Frampton CM, Young SW. Does computer assisted navigation improve functional outcomes and implant survivability after total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2015; 30(9 Suppl): 59 - 63.
- [11] Luring C, Beckmann J, Haibock P, Perlick L, Grifka J, Tingart M. Minimal invasive and computer assisted total knee replacement compared with the conventional technique: a prospective, randomised trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2008; 16(10): 928 - 934.
- [12] Luring C, Kauper M, Bathis H, Perlick L, Beckmann J, Grifka J, et al. A five to seven year follow-up comparing computer-assisted vs freehand TKR with regard to clinical parameters. *Int Orthop*. 2012; 36(3): 553 - 558.
- [13] Keshmiri A, Schroter C, Weber M, Craiovan B, Grifka J, Renkawitz T. No difference in clinical outcome, bone density and polyethylene wear 5 - 7 years after standard navigated vs. conventional cementfree total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 723 - 730.
- [14] Pang HN, Yeo SJ, Chong HC, Chin PL, Ong J, Lo NN. Computer-assisted gap balancing technique improves outcome in total knee arthroplasty, compared with conventional measured resection technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 1496 - 1503.
- [15] Seon JK, Song EK, Park SJ, Yoon TR, Lee KB, Jung ST. Comparison of minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty with or without a navigation system. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 351 - 357.
- [16] Song EK, N M, Lee SH, Na BR, Seon JK. Comparison of outcome and survival after unicompartmental knee arthroplasty between navigation and conventional techniques with an average 9-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 395 - 400.
- [17] Cheng T, Pan XY, Mao X, Zhang GY, Zhang XL. Little clinical advantage of computer-assisted navigation over conventional instrumentation in primary total knee arthroplasty at early follow-up. *Knee*. 2012; 19: 237 - 245.
- [18] Bauwens K, Matthes G, Wich M, Gebhard F, Hanson B, Ekkernkamp A, et al. Navigated total knee replacement. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 261 - 269.
- [19] Moskal JT, Capps SG, Mann JW, Scannelli JA. Navigated versus conventional total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2014; 27: 235 - 248.
- [20] Gothesen O, Espehaug B, Havelin L, Petursson G, Furnes O. Short-term outcome of 1,465 computer-navigated primary total knee replacements 2005 - 2008. *Acta Orthop*. 2011; 82: 293 - 300.
- [21] Jacofsky DJ, Allen M. Robotics in arthroplasty: a comprehensive review. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2353 - 2363.
- [22] Owens RF, Jr., Swank ML. Low incidence of postoperative complications due to pin placement in computer-navigated total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1096 - 1098.
- [23] Kamara E, Berliner ZP, Hepinstall MS, Cooper HJ. pin site complications associated with computer-assisted navigation in hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2842 - 2846.
- [24] Schulz AP, Seide K, Queitsch C, von Haugwitz A, Meiners J, Kienz B, et al. Results of total hip replacement using the Robodoc surgical assistant system: clinical outcome and evaluation of complications for 97 procedures. *Int J Med Robot*. 2007; 3: 301 - 306.
- [25] Siebert W, Mai S, Kober R, Heeckt PF. Technique and first clinical results of robot-assisted total knee replacement. *Knee*. 2002; 9: 173 - 180.
- [26] Song EK, Seon JK, Park SJ, Jung WB, Park HW, Lee GW. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty with robotic and conventional techniques: a prospective, randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 1069 - 1076.
- [27] Hill C, El-Bash R, Johnson L, Coustasse A. Robotic joint replacement surgery: does technology improve outcomes? *Health Care Manag*. 2015; 34: 128 - 36.
- [28] Mont MA, Johnson AJ, Issa K, Pivec R, Blasser KE, McQueen D, et al. Single-use instrumentation, cutting blocks, and trials decrease contamination during total knee arthroplasty: a prospective comparison of navigated and nonnavigated cases. *J Knee Surg*. 2013; 26: 285 - 290.
- [29] Mattei L, Pellegrino P, Calo M, Bistolfi A, Castoldi F. Patient specific instrumentation in total knee arthroplasty: a state of the art. *Ann Transl Med*. 2016; 4: 126.
- [30] Noble JW, Jr., Moore CA, Liu N. The value of patient-matched instrumentation in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 153 - 155.
- [31] Schoenmakers DAL, Schotanus MGM, Boonen B, Kort NP. Consistency in patient-reported outcome measures after total knee arthroplasty using patient-specific instrumentation: a 5-year follow-up of 200 consecutive cases. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018; 26: 1800 - 1804.
- [32] Alvand A, Khan T, Jenkins C, Rees JL, Jackson WF, Dodd CAF, et al. The impact of patient-specific instrumentation on unicompartmental knee arthroplasty: a prospective randomised controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018; 26: 1662 - 1670.

1.17 血液管理

Trisha N. Peel, Kalin Mihov, Luis Pulido

问题 1: 同种异体输血是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 肯定。同种异体输血与 SSI/PJI 风险增加有关。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 3%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

同种异体输血是纠正围术期贫血的一种标准疗法^[1,2]。主要来自回顾性研究的数据表明, 同种异体输血可能增加关节置换术和其他外科领域 SSI 的风险^[1]。发生这种情况的可能机制包括输血相关免疫调节 (transfusion associated immunomodulation, TRIM), 即血制品中的循环抗原下调宿主免疫反应^[3]。或者, 这种联系也可能源于血肿形成、共存疾病或长时间复杂手术等混杂因素^[4,5]。

最近, 两项荟萃分析探讨了异体输血与 SSI 和 PJI 之间的关系。Berrios-Torres 等^[4]为 CDC 预防 SSI 指南进行的 meta 分析探讨了输血之间的联系, 包括异体输血和自体输血。当比较异体输血和不输血时, 他们发现 4 项观察性研究 ($n = 5\ 737$) 表明, 与不输血相比, 异体输血与感染率增加相关 ($OR\ 1.96, 95\%CI: 1.46 \sim 2.63, P < 0.01, I^2 = 0$)^[2,4,6-8]。第二项分析比较了异体输血和自体输血。分析显示, 与自体输血相比, 异体输血与感染率增加有关 ($OR\ 4.53, 95\%CI\ 2.37 \sim 8.65, P > 0.01, I^2 = 0$)^[6,8,9]。他们得出结论, 输血的利弊之间存在着不确定性。但作者也指出,

没有证据支持拒绝符合输血标准的贫血患者输血来预防 SSI。

Kim 等发表了第二篇包含 6 项研究 ($n=21\ 770$) 的 meta 分析^[5,6,8,11-13]。当将接受异体输血的患者与接受自体或不输血的联合组患者进行比较时,异体输血与 SSI 发生率增加相关 ($OR\ 1.71, 95\%CI\ 1.23\sim 2.40; P=0.002, I^2=0.506$)。该分析的第二部分比较了接受异体输血的患者和未接受输血的患者。与未输血患者相比,同种异体输血患者感染率仍然较高 ($OR\ 1.55, 95\%CI\ 1.11\sim 2.17, P=0.01, I^2=0.110$)。因此,作者得出结论,为了预防 SSI/PJI,应考虑减少异体输血^[10]。

表 1-1-21 对电子数据库中的文献进行了综述。除 2 项荟萃分析外,还有 20 项研究符合纳入标准。这些研究发表于 1997~2017 年的 20 年间。一项研究为小型 ($n=100$) RCT,其余均为观察性研究。除两项研究包括肩关节成形术外,大多数研究包括下肢关节成形术。SSI 的定义

有多种,考虑到研究间的异质性,本指南使用随机效应模型进行分析。

异体输血与不输血对比

荟萃分析纳入了 15 项比较异体输血与不输血的观察性研究^[2,5-8,11-21]。其中 Llewelyn 等^[7]的研究评估了输血前后患者去白细胞和非去白细胞异体输血的情况。对不同时间段分别进行分析。结果显示,与未输血的患者相比,接受同种异体输血的患者 SSI 增加 (合并 $OR\ 2.06, 95\%CI\ 1.56\sim 2.72, P<0.001, I^2=0.669$,图 1-1-5)。

异体输血与自体输血

荟萃分析纳入了 5 项比较异体输血与自体输血的观察性研究^[6,12,13,17,22]。与接受自体输血的患者相比,接受异体输血的患者 SSI 风险增加 (合并 $OR\ 2.46, 95\%CI\ 1.57\sim 3.84, P<0.001, I^2=0.431$,图 1-1-6)。

表 1-1-21 纳入研究的特征

作者	年	参考	研究类型	种群	对比	同种异体输血		不输血		自体输血	
						SSI	NO SSI	SSI	NO SSI	SSI	NO SSI
Shenolikar	1997	14	RCT	TKA	AL/AU	1	39	.	.	0	42
Levi	1998	15	OB	THA	AL/NIL	11	145	20	519	.	.
Borghi	2000	16	OB	THA + TKA	AL/AU	4	274	.	.	13	2 593
Rosencher	2003	6	OB	THA + TKA	AL/AU/NIL	36	963	22	1 158	11	1 300
Llewelyn	2004	7	OB	THA+TKA	NoLR AL/NIL	43	563	31	840	.	.
Llewelyn	2004	7	OB	THA + TKA L	LR AL/NIL	32	605	22	777	.	.
Innerhofer	2005	8	OB	THA + TKA	AL/AU/NIL	3	97	1	100	0	85
Weber	2005	2	OB	THA	AL/NIL	1	91	1	351	.	.
del Trujillo	2008	9	OB	THA	AL/AU/NIL	2	30	0	25	0	51
Dowsey	2008	11	OB	THA	AL/NIL	11	418	11	764	.	.
Dowsey	2009	17	OB	TKA	AL/NIL	8	292	10	904	.	.
Pedersen	2009	18	OB	THA	AL/NIL	5	2 249	5	2 249	.	.
Basora	2010	5	OB	TKA	AL/NIL	22	313	39	536	.	.
Drosos	2012	19	OB	TKA	AL/AU/NIL	13	58	6	79	8	84
Friedman	2014	12	OB	THA + TKA	AL/AU/NIL	108	3 854	123	6 190	33	1 869
Frisch	2014	20	OB	THA + TKA	AL/NIL	6	248	6	1 304	.	.
Newman	2014	13	OB	THA + TKA	AL/AU/NIL	14	822	12	1 594	6	904
Smucny	2015	21	OB	TSA	AL/NIL	110	31 577	310	332 607	.	.
Tornero	2016	22	OB	THA	AL/NIL	7	164	3	106	.	.
Everhart	2017	23	OB	TSA	AL/NIL	6	85	16	600	.	.

注: OB,观察性研究;AL,同种异体输血;AU,自体输血;NIL,不输血;LR AL,去白细胞异体输血;NoLR AL,非去白细胞异体输血。

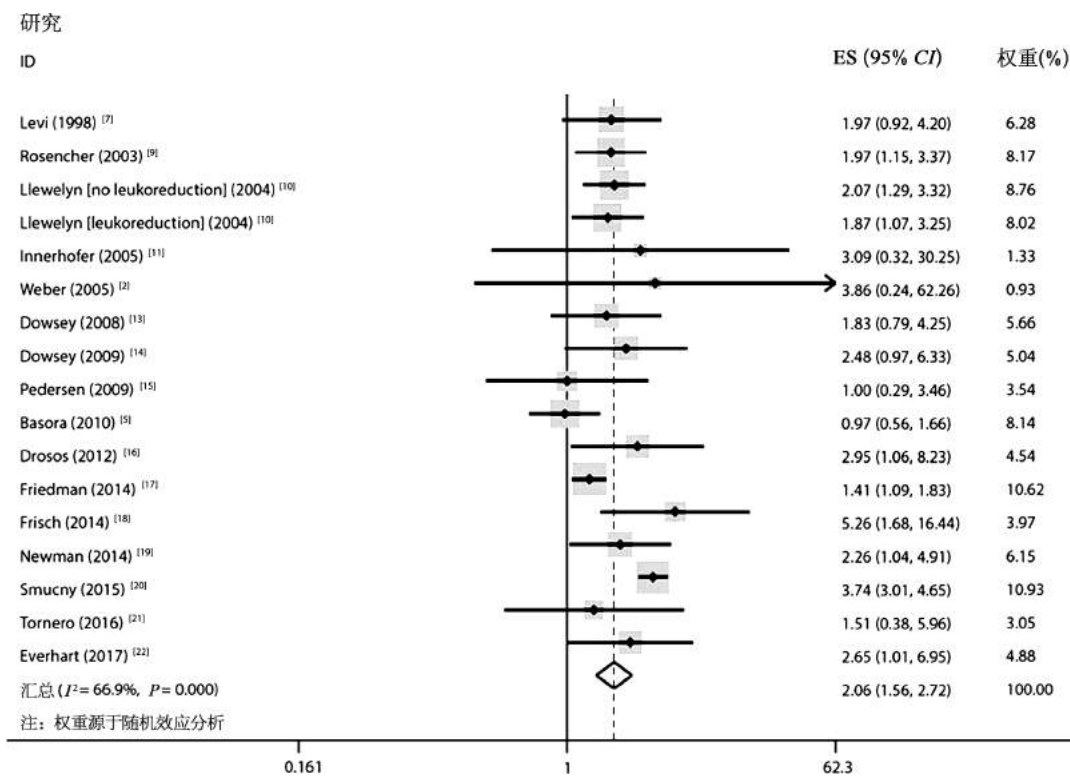


图 1-1-5 森林图: 比较异体输血和不输血 (ES, 效应量; Weitht, 权重)

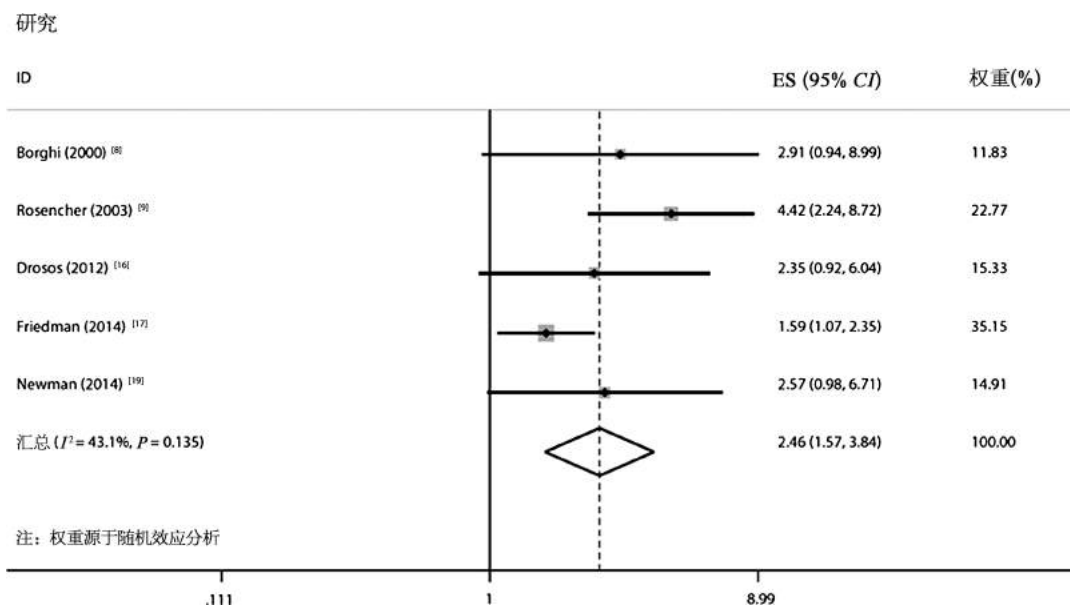


图 1-1-6 森林图: 比较异体输血和自体输血

结论

与不输血或自体输血相比,异体输血与 SSI 风险增加相关。Meta 分析采用的数据来源于具有显著异质性的观察性研究。这种相关性的潜在病理生理机制尚未明确。与 Berrios - Torres 等在 CDC 指南中得出的结论一致,没有数据支持在症状性贫血患者中采取禁止异体输血的方法

式以预防 SSI^[4]。但是,数据显示异体输血确实增加了 SSI/PJI 的风险。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011; 114: 283 - 292. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182054d06.

- [2] Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: effects on duration of hospitalization. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1416 - 1421, table of contents. doi: 10.1213/01.ANE.0000150610.44631.9D.
- [3] Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001; 97: 1180 - 1195.
- [4] Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [5] Basora M, Pereira A, Soriano A, Martínez-Pastor JC, Sánchez-Etayo G, Tió M, et al. Allogeneic blood transfusion does not increase the risk of wound infection in total knee arthroplasty. *Vox Sang*. 2010; 98: 124 - 129. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01242.x.
- [6] Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic surgery transfusion hemoglobin european overview (OSTHEO) study: Blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003; 43: 459 - 469. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00348.x.
- [7] Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AAM, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM, et al. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion*. 2004; 44: 489 - 500. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03325.x.
- [8] Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion*. 2005; 45: 103 - 110. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04149.x.
- [9] del Trujillo MM, Carrero A, Muñoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128: 1031 - 1038. doi: 10.1007/s00402-007-0440-6.
- [10] Kim JL, Park JH, Han SB, Cho IY, Jang KM. Allogeneic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 320 - 325. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.026.
- [11] Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 153 - 158. doi: 10.1007/s11999-007-0016-3.
- [12] Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 272 - 278. doi: 10.2106/JBJS.L.01268.
- [13] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 279 - 284. doi: 10.2106/JBJS.L.01041.
- [14] Levi N, Sandberg T. Blood transfusion and postoperative wound infection in intracapsular femoral neck fractures. *Bull Hosp Joint Dis*. 1998; 57: 69 - 73.
- [15] Dowsey MM, Choong PFM. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1577 - 1581. doi: 10.1007/s11999-008-0551-6.
- [16] Pedersen AB, Mehner F, Overgaard S, Johnsen SP. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009; 10: 167. doi: 10.1186/1471-2474-10-167.
- [17] Drosos GI, Blatsoukas KS, Ververidis A, Tripsianis G, Chloropoulou P, Iatrou C, et al. Blood transfusion and cytokines' changes in total knee replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012; 132: 1505 - 1513. doi: 10.1007/s00402-012-1567-7.
- [18] Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 189 - 192. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.048.
- [19] Smucny M, Menendez ME, Ring D, Feeley BT, Zhang AL. Inpatient surgical site infection after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015; 24: 747 - 753. doi: 10.1016/j.jse.2014.12.024.
- [20] Tornero E, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bori G, Bosch J, Morata L, et al. Prophylaxis with teicoplanin and cefuroxime reduces the rate of prosthetic joint infection after primary arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 831 - 837. doi: 10.1128/AAC.03949-14.
- [21] Everhart JS, Bishop JY, Barlow JD. Medical comorbidities and perioperative allogeneic red blood cell transfusion are risk factors for surgical site infection after shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26: 1922 - 1930. doi: 10.1016/j.jse.2017.04.006.
- [22] Borghi B, Casati A. Incidence and risk factors for allogenic blood transfusion during major joint replacement using an integrated autotransfusion regimen. The Rizzoli Study Group on orthopaedic anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2000; 17: 411 - 417.

Rafael Tibau Olivan, William Jiranek, Jorge Manrique, Maria Tibau Alberdi

问题 2: 术中或术后血液回收是否可用于接受 PJI 再植手术患者的治疗?

建议: 未知。这方面发表的有限数据提示 PJI 再植手术患者术中或术后血液回收的使用可能是有益的,但也存在细菌传播的潜在风险。还需要进一步的研究来评价这一策略的风险和效益。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 92%;反对: 4%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在 TJA 中,由于异体红细胞输注(allogeneic red blood cell transfusion, ARBCT)的有害影响,包括输血相关肺损伤、循环超负荷,最重要的是增加 PJI 风险,因此采用不同的策略来替代 ARBCT^[1,2]。血细胞回收提供了一种安全、节约资源和相对便宜的方法来替代 ARBCT^[1]。然而,其在假体再植手术中应用的主要担心在于持续、隐匿感染的可能性。

在 PJI 患者中假体再植术时使用术中或术后血液回收方面的数据有限。一项系统评价针对在假体再植术中使用该方法是否安全进行了研究。几项 III 级和 IV 级研究检测了非骨科手术中血液回收设备细菌污染的发生率,极少有血液回收设备导致细菌传播的证据^[3-6]。

无菌翻修术和初次全髋/膝关节置换术中支持使用术中血液回收,其有效地减少了 ARBCT 的需求,并证实了符合成本效益原则^[7]。一项 Carless 等评估了 75 项研究的系统综述研究了包括骨科在内的不同外科专业中血液回收的有效性^[8]。他们的结论是,有足够的证据支持血液回收的使用。此外,随着洗涤过滤技术的进步,新型血液回收装置不断完善,为再输注提供了优质的血液制品^[9]。

血液回收有几项明确的绝对禁忌证^[10]。任何导致红细胞溶解的情况均为绝对禁忌证。血液与无菌水、过氧化氢、酒精或任何低渗溶液混合均会导致红细胞破坏。这一禁忌证的原因是由于输注溶解的红细胞会导致终末器官损害^[11,12]。血液污染或感染方面,使用污染血液会导致菌血症或败血症,并被认为是一种相对禁忌证。研究发现,手术中获得的经处理和再输注的血细胞的污染率范围为

9%~30%，但未造成临床不利影响^[9-13]。

除了能减少 ARBCT 这一明确事实外，没有证据支持或反对血液回收在假体再植术中的使用。在其他专科中已证实即使在污染情况下这也是一个安全的方法。ARBCT 增加了 PJI 风险，因此在决定是否对这些患者进行术中或术后血液回收前应进行仔细评估。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Cone J, Day LJ, Johnson GK, Murray DG, Nelson CL. Blood products: optimal use, conservation, and safety. *Instr Course Lect*. 1990; 39: 431-434.
- [2] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [3] Bland LA, Villarino ME, Arduino MJ, McAllister SK, Gordon SM, Uyeda CT, et al. Bacteriologic and endotoxin analysis of salvaged blood used in autologous transfusions during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103: 582-588.
- [4] Verwaal VJ, Wobbes T, Koopman-van Gemert AW, Buskens FG, Theeuwes AG. Effect of perioperative blood transfusion and cell saver on the incidence of postoperative infective complications in patients

- with an aneurysm of the abdominal aorta. *Eur J Surg*. 1992; 158: 477-480.
- [5] Nessly ML. Infection and Cell-Saver use. *Ann Thorac Surg*. 1990; 50: 509-10.
- [6] Schwieger IM, Gallagher CJ, Finlayson DC, Daly WL, Maher KL. The incidence of Cell-Saver contamination during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1989; 48: 51-53.
- [7] Dusik CJ, Hutchison C, Langelier D. The merits of cell salvage in arthroplasty surgery: an overview. *Can J Surg*. 2014; 57: 61-66.
- [8] Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD001888. doi: 10.1002/14651858.CD001888.pub4.
- [9] Xie H, Pan JK, Hong KH, Guo D, Fang J, Yang WY, et al. Postoperative autotransfusion drain after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016; 6: 27461. doi: 10.1038/srep27461.
- [10] Esper SA, Waters JH. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfus*. 2011; 9: 139-147. doi: 10.2450/2011.0081-10.
- [11] From the Centers for Disease Control and Prevention. Hemolysis associated with 25% human albumin diluted with sterile water — United States, 1994-1998. *JAMA*. 1999; 281: 1076-1077.
- [12] Pierce LR, Gaines A, Varricchio F, Epstein J. Hemolysis and renal failure associated with use of sterile water for injection to dilute 25% human albumin solution. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 55: 1057, 1062, 1070.
- [13] Kang Y, Aggarwal S, Pasculle AW, Freeman JA, Martin LK. Bacteriologic study of autotransfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. 1989; 21: 3538.

David Beverland, Sumon Nandi, Andrew Battenberg, Nicola Gallagher

问题 3: 术前是否需要停用抗血小板药物，以降低 SSI/PJI 的风险？

建议: 术前不应停用阿司匹林。没有证据表明停用阿司匹林会影响 SSI/PJI 的发生率，与停用阿司匹林相关的心脏和卒中风险超过了与 SSI/PJI 相关的任何未经证实的理论益处。术前应至少停用氯吡格雷 5 天，以降低后续 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意：90%；反对：6%；弃权：4%。绝对多数，强烈共识。

阐释

抗血小板药物通常用于降低大血管并发症的风险^[1]。这类药物会干扰血小板释放、聚集过程^[2]的一个或多个步骤，从而明显降低血栓形成风险，与此同时也伴随着出血风险的增加^[3]。由于潜在的出血风险增加，以及 SSI/PJI 风险可能增加的担忧，围术期是否停用此类药物治疗是外科护理中的一个重要问题。

不可逆环氧合酶抑制剂 (如阿司匹林)

阿司匹林是一种广泛应用于心脏保护的抗血小板药物，许多 TJA 患者术前服用阿司匹林。它是一种不可逆的环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 抑制剂，可防止血小板聚集物质血栓素 A₂ 的形成^[4]。它吸收迅速，约 2 小时内达到峰值，半衰期为 2~15 小时，与剂量有关。阿司匹林降低了心血管手术患者的病死率^[4-7]，多项研究表明，阿司匹林治疗在冠状动脉或脑血管事件后绝不应停止^[4,8-11]。停用阿司匹林会增加心肌梗死风险、病死率和药物洗脱支架血栓发生率，并且是主要缺血事件和死亡的独立预测

因素^[4,12-15]。

Deveraux 等研究了阿司匹林与安慰剂在非心脏手术 (包括骨科手术) 中的作用。在这项随机对照试验中，1 010 名患者根据他们服用阿司匹林的情况进行分组^[16]。与安慰剂相比，阿司匹林的使用显著增加了大出血的风险。然而，阿司匹林组和安慰剂组之间的感染率没有显著差异。在一项包含 139 例 TJA 患者的前瞻性队列研究中，Cosseto 等发现，围术期继续服用阿司匹林的患者与未服用阿司匹林^[17]的患者在浅表切口感染或 PJI 方面没有差异。在一项包含 175 例 TJA 患者的回顾性队列研究中，Meier 等发现术前 10 天停用阿司匹林的患者与围术期^[18]继续服用阿司匹林的患者 PJI 发生率无差异^[18]。此外，这两项 TJA 研究发现，髌/膝关节手术前服用阿司匹林的患者与未服用抗血小板药物的患者在出血率方面没有显著差异^[17,18]。

没有证据表明停用阿司匹林会影响 SSI/PJI 发生率。由于停用阿司匹林引起的心脏和卒中风险大于任何未证实的 SSI/PJI 风险的理论益处，因此术前不应停用阿司匹林。

腺苷二磷酸受体抑制剂(如氯吡格雷,普拉格雷)

氯吡格雷是一种血小板抑制剂,适用于急性冠状动脉综合征、卒中或周围动脉疾病患者。它是一种噻吩吡啶类抗血栓剂,可抑制腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)介导的血小板聚集,抑制纤维蛋白原与血小板表面糖蛋白 GPIIb 和 GPIIIa 结合^[4]。氯吡格雷的半衰期约为 8 小时^[19],但由于血小板功能恢复的个体差异,氯吡格雷停药 7 天后仍可发挥药效。这取决于药物的起始剂量及服用时间,而非停药天数^[4,12,20-23]。

多项回顾性研究发现,TJA 或髌部骨折手术前服用氯吡格雷的患者出血量和(或)出血事件风险增加^[24-26]。术前继续服用氯吡格雷的患者在术后 24 小时内及住院期间输血的可能性也显著增加^[27]。Nandi 等对 116 名患者进行回顾性队列研究发现,与 TJA 术前停用氯吡格雷 1~4 天或未停用患者相比,停止氯吡格雷 5 天或更长时间的患者出血事件发生率较低,因感染而需要再次手术以及因伤口问题而需要使用抗生素的发生率也明显较低^[25]。术后事件与术后恢复氯吡格雷的时间无关。Shubert 等研究了 7 例 TJA 患者,发现围术期不停用氯吡格雷时,12.5% 的患者出现 PJI,25% 的患者手术切口需要抗生素^[26]。Jacob 等对 142 例初次或翻修 TJA 患者进行回顾性队列研究,发现术前停用氯吡格雷超过 7 天的患者与术前停用氯吡格雷少于 7 天的患者 PJI 发生率无明显差异^[27]。此项发现并没有驳倒早期的研究,因为 7 天时间截点的选择可能限制了本研究检测组间差异的能力。

由于持续使用氯吡格雷会增加 SSI/PJI 的风险,术前应至少停用 5 天以降低后续 SSI/PJI 的风险。尽管何时恢复服用氯吡格雷的证据有限,但也许可以在手术当天恢复服用^[25]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Harty JA, McKenna P, Moloney D, D'Souza L, Masterson E. Antiplatelet agents and surgical delay in elderly patients with hip fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2007; 15: 270-272. doi: 10.1177/230949900701500304.
- [2] Kroll MH, Reséndiz JC. Mechanisms of platelet activation. *Thrombosis and Hemorrhage*. 3rd ed., Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 2002.
- [3] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs; the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 234S-264S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.234S.
- [4] Dundon JM, Trimba R, Brec KJ, Woods CJ, Laughlin RT. Recommendations for perioperative management of patients on existing anticoagulation therapy. *JBJS Rev*. 2015; 3. doi: 10.2106/JBJS.RVW.N.00105.
- [5] Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1309-1317. doi: 10.1056/NEJMoa020798.
- [6] Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 1986-1990.
- [7] Neilipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative

- aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg*. 2001; 93: 573-580.
- [8] Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 216-235. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.025.
 - [9] Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update; endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006; 113: 2363-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174516.
 - [10] Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 734-739. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.003.
 - [11] Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 576S-599S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.576S.
 - [12] Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery — a prospective outcome study. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 686-693. doi: 10.1093/bja/acl083.
 - [13] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005; 293: 2126-2130. doi: 10.1001/jama.293.17.2126.
 - [14] Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 2361-2367. doi: 10.1161/01.CIR.0000145171.89690.B4.
 - [15] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 456-459. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.041.
 - [16] Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1494-1503. doi: 10.1056/NEJMoa1401105.
 - [17] Cossetto DJ, Goudar A, Parkinson K. Safety of peri-operative low-dose aspirin as a part of multimodal venous thromboembolic prophylaxis for total knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012; 20: 341-343. doi: 10.1177/230949901202000315.
 - [18] Meier R, Marthy R, Saely CH, Kuster MS, Giesinger K, Rickli H. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016; 26: 921-928. doi: 10.1007/s00590-016-1830-7.
 - [19] Owens CD, Belkin M. Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patient. *Surg Clin North Am*. 2005; 85: 1179-1189, x. doi: 10.1016/j.suc.2005.09.008.
 - [20] Savic M, Hauert J, Bachmann F, Wyld PJ, Geudelin B, Cariou R. Clopidogrel loading dose regimens, kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25 Suppl 2: 15-19.
 - [21] Kam PCA, Nethery CM. The thienopyridine derivatives (platelet adenosine diphosphate receptor antagonists), pharmacology and clinical developments. *Anaesthesia*. 2003; 58: 28-35.
 - [22] Weber AA, Braun M, Hohlfeld T, Schwippert B, Tschöpe D, Schrör K. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52: 333-336.
 - [23] Price MJ, Teirstein PS. Dynamics of platelet functional recovery following a clopidogrel loading dose in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 790-795. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.109.
 - [24] Chechik O, Thein R, Fichman G, Haim A, Tov TB, Steinberg EL. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury*. 2011; 42: 1277-1282. doi: 10.1016/j.injury.2011.01.011.
 - [25] Nandi S, Aghazadeh M, Talmo C, Robbins C, Bono J. Perioperative clopidogrel and postoperative events after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 1436-1441. doi: 10.1007/s11999-012-2306-7.
 - [26] Shubert D, Bono J, Nandi S. Uninterrupted perioperative clopidogrel and bleeding-related events after total joint arthroplasty: a case series. *J Surg Orthop Adv*. 2015; 24: 115-119.
 - [27] Jacob AK, Hurley SP, Loughran SM, Wetsch TM, Trousdale RT. Continuing clopidogrel during elective total hip and knee arthroplasty: assessment of bleeding risk and adverse outcomes. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 325-328. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.008.

Seung Beom Han, Martin Sarungi, David Wallace, Woo Young Jang, Jae-Hyuck Choi, Xisheng Weng

问题 4: 对于骨科感染患者, 给予促红细胞生成素、补血药或其他药物是否有作用?

建议: 肯定。感染关节翻修术前应用促红细胞生成素可提高术前血红蛋白水平, 降低异体输血率, 但不影响感染根治率。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 82%; 反对: 9%; 弃权: 9%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

众所周知, 在初次关节置换术中使用促红细胞生成素可降低输血需求, 尽管如此, 这种治疗的成本效益仍受到质疑^[1]。同样, 氨甲环酸在减少初次关节置换术^[2]输血需求方面的作用已经明确, 但这些药物在骨科感染中的作用却知之甚少。虽然最近的一篇论文认为输血本身并不是感染的危险因素, 但感染发生率似乎与其他输血相关因素有关, 如复杂贫血或术前贫血等。这些因素的改变造成翻修手术输血率高于初次关节置换术^[3]。因为并发感染无法行自体输血, 异体输血成为治疗术后贫血最常见的方法, 这同时带来了一定的风险。

仅有 2 项病例对照研究(1 项在髋关节翻修术中, 1 项在膝关节翻修术中^[4,5])探究了促红细胞生成素在感染关节置换术中的作用。这两项研究使用不同管理策略, 在一期和二期翻修时均给予促红细胞生成素-a 40 000 U。两项研究均使用输血率和再植入前血红蛋白作为主要终点, 两项研究都显示两项指标均有显著改善, 并发症未见明显增加。然而值得注意的是, 这两项研究都发生在 15 年以前, 没有进行后续研究。

21 世纪初的几项包括骨科感染手术在内的研究, 探究了纤维蛋白溶解性抑肽酶在减少出血中的作用^[6-8]。尽管抑肽酶在胸外科手术中有广泛的应用和疗效, 但由于病死率和肾功能衰竭的增加, 该药于 2008 年退出了市场。因此, 抑肽酶的作用尚未评估。

氨甲环酸在人工关节置换术中的有益作用已得到广泛评估, 但在骨科感染患者的研究较少^[9]。只有一项小的回顾性综述探究了局部应用氨甲环酸对关节感染行二期翻修术患者的影响。接受氨甲环酸治疗的患者血红蛋白下降较少, 输血率较低, 并发症发生率与未接受氨甲环酸治疗的患者相比未增高。然而, 不能仅从一项小型回顾性研究中得出最终结论。

只有两项研究探究了促红细胞生成素在骨科感染中的作用。两组病例对照研究均显示在二期感染翻修术中输血率降低, 血红蛋白改善。必须指出, 这两项均为历史

上著名的研究, 将 1990 年代初(对照组的时间)的实践与当代医疗进行比较是有争议的。然而, 这些著名的研究成果提示仍需要进一步的研究。

我们注意到, 2013 年 ICM 在类似的问题上, 对使用铁(联合/不联合促红素)治疗贫血以降低输血风险达成了强烈共识。然而, 针对该问题与 2013 年 ICM 的证据不同。目前可获得的文献似乎并没有有力地支持相同的结论, 这主要是因为以前引用的研究没有集中在感染病例上^[10,11]。

(党晓谦·译 曹力·审核)

参考文献:

- [1] Voorn VM, van der Hout A, So-Osman C, Vliet Vlieland TP, et al. Erythropoietin to reduce allogeneic red blood cell transfusion in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Vox Sang*. 2016; 111: 219-225. doi: 10.1111/vox.12412.
- [2] Wei Z, Liu M. The effectiveness and safety of tranexamic acid in total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of 2720 cases. *Transfus Med*. 2015; 25: 151-162. doi: 10.1111/tmc.12212.
- [3] George J, Sikora M, Masch J, Farias-Kovac M, Klika AK, Higuera CA. Infection is not a risk factor for perioperative and postoperative blood loss and transfusion in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 214-219. e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.06.046.
- [4] Lee G-C, Pagnano MW, Jacofsky DJ, Hanssen AD. Use of erythropoietin in two-stage reimplantation total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 414: 49-54. doi: 10.1097/01.blo.0000084405.53464.5c.
- [5] Cushner FD, Locker JR, Hanssen AD, Jacofsky DJ, Scott WN, Scuderi GR, et al. Use of recombinant human erythropoietin in two-stage total knee arthroplasty for infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 392: 116-123.
- [6] Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, d'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 1998; 88: 50-57.
- [7] Jeserscheck R, Clar H, Aigner C, Rehak P, Primus B, Windhager R. Reduction of blood loss using high-dose aprotinin in major orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85: 174-177. doi: 10.1302/0301-620X.85B2.13303.
- [8] Samama CM, Langeron O, Rosencher N, Capdevila X, Rouche P, Pegoix M, et al. Aprotinin versus placebo in major orthopedic surgery: a randomized, double-blinded, dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2002; 95: 287-293. table of contents.
- [9] Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93-B: 39-46. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24984.
- [10] Delasotta LA, Rangavajjula A, Frank ML, Blair J, Orozco F, Ong A. The use of preoperative epoetin- α in revision hip arthroplasty. *Open Orthop J*. 2012; 6: 179-183. doi: 10.2174/1874325001206010179.
- [11] Delasotta LA, Rangavajjula A V, Frank ML, Blair JL, Orozco FR, Ong AC. The use of epoetin-alpha in revision knee arthroplasty. *Adv Orthop*. 2012; 2012: 595027. doi: 10.1155/2012/595027.

Yale Fillingham, Javad Parvizi, Seng Jin Yeo, Henry Wynn-Jones

问题 5: 在初次 TJA 中, TXA 的使用是否减少了失血和异体输血?

建议: 肯定。IV、局部和(或)口服 TXA 是在初次 TJA 中减少失血和异体输血的一种有效策略。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 98%; 反对: 1%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

初次 TJA, 尤其是 THA 的失血量可能很大, 并且因隐性失血而往往被低估^[1-3]。TKA 和 THA 术后因失血导致的输血率分别约为 11% 和 18%^[1]。因此, 已经使用了多种方法以降低失血风险和异体输血需求。

自 20 世纪 60 年代初 Shosuke 和 Utako Okamoto 发现了 TXA 的抗纤溶特性后, 其已被广泛应用于许多医学专科^[4,5]。Benoni 等率先发表了 TXA 在骨科手术中的血液保护作用^[6]。自其最初发表以来, 越来越多的文献发表了关于静脉、局部和口服 TXA 在初次髋关节置换术中的应用。这些研究及荟萃分析的压倒性结果表明, TXA 是一种减少失血和异体输血需求的安全有效的方法。

静脉应用 TXA 是 TJA 中最常用、研究最广泛的策略, 最近的一项文献检索确定了 40 多个 RCT, 比较了静脉注射 TXA 和安慰剂在初次 TJA 中的作用。Sukeik 等和 Yang 等的 meta 分析已经证明, 与安慰剂相比, 静脉注射 TXA 在初次 THA 中的有效性^[7,8]。

局部应用 TXA 被视为静脉和口服的一种可局部给药的替代方法。在两项平行随机对照试验中, Alshryda 等通过关节内注射 1 g 的 TXA 或等量的生理盐水作为安慰剂, 研究了局部应用 TXA 在髋关节置换术中的作用^[9,10]。这两项研究均为局部应用 TXA 降低输血绝对风险并减少初次髋关节和膝关节置换术时失血量提供了证据^[9,10]。一项对 14 项研究的荟萃分析显示, 与安慰剂组相比, 局部应用 TXA 能显著减少失血和输血需求, 且不会增加并发症风险^[11]。在比较局部和静脉应用 TXA 的 RCT 研究中, Gomez - Barrera 等发现初次 TKA 中局部应用 TXA 效果不劣于静脉应用 TXA^[12]。

近年来对初次关节置换术中口服 TXA 的应用进行了探讨。Irwin 等的研究报道了在全国静脉注射用 TXA 短缺期间口服 TXA 的使用情况。他们的回顾性队列研究表明, 口服 TXA 时输血 OR 较低^[13]。Fillingham 等和 Kayupov 等在初次髋关节和膝关节置换术进行了比较静脉注射 1 g 与口服 2 g TXA 的 RCT 研究, 结果显示两者在减少失血和异体输血需求方面具有统计学等效性^[14,15]。Zhang 等对 6 项研究进行荟萃分析显示, 与安慰剂组相比, 口服 TXA 组患者血红蛋白下降、失血和输血率较低, 且并发症风险不增加^[16]。同一作者的另一项荟萃分析表明与静脉应用 TXA 相比, 口服具有更高的成本效益和便利性, 并在减少失血和输血率方面具有与静脉应用 TXA 类似的效果^[17]。

最近, AAHKS、美国矫形外科医生学会、髋关节学会和膝关节学会, 以及美国区域麻醉和疼痛医学学会共同制

定了在 TJA 中使用 TXA 的临床实践指南^[18]。临床实践指南的疗效建议中强烈建议, 所有剂型的(IV、外用和口服)TXA 均优于安慰剂, 且在减少失血等方面没有差异^[18]。此外, 临床实践指南强烈建议, 高剂量和(或)多剂量任何剂型的 TXA 并不会进一步减少失血和(或)输血风险^[18]。关于 TXA 在初次 TJA 中有效性的唯一中等强度建议是支持在切皮前静脉应用 TXA^[18]。

鉴于大量文献支持 TXA 的血液保护作用, 我们得出结论, 所有剂型和剂量在减少初次髋关节和膝关节置换术失血和异体输血需求方面均是有效的。

(尧晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Carling MS, Jeppsson A, Eriksson BI, Brisby H. Transfusions and blood loss in total hip and knee arthroplasty: a prospective observational study. *J Orthop Surg Res.* 2015; 10: 48. doi: 10.1186/s13018-015-0188-6.
- [2] Liu X, Zhang X, Chen Y, Wang Q, Jiang Y, Zeng B. Hidden blood loss after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 1100 - 1105.e1. doi: 10.1016/j.arth.2010.11.013.
- [3] Schat KR, Evans R, Newman JH. How much blood is really lost in total knee arthroplasty?. Correct blood loss management should take hidden loss into account. *Knee.* 2000; 7: 151 - 155.
- [4] Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid; AMCHA. *Keio J Med.* 1962; 11: 105 - 115. doi: 10.2302/kjm.11.105.
- [5] Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereo-isomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (antiplasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964; 13: 177 - 185.
- [6] Benoni G, Carlsson A, Petersson C, Fredin H. Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? *Am J Knee Surg.* 1995; 8: 88 - 92.
- [7] Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 39 - 46. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24984.
- [8] Yang ZG, Chen WP, Wu LD. Effectiveness and safety of tranexamic acid in reducing blood loss in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1153 - 1159. doi: 10.2106/JBJS.K.00873.
- [9] Alshryda S, Mason J, Vaghela M, Sarda P, Nargol A, Maheswaran S, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total knee replacement: a randomized controlled trial (TRANX - K). *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1961 - 1968. doi: 10.2106/JBJS.L.00907.
- [10] Alshryda S, Mason J, Sarda P, Nargol A, Cooke N, Ahmad H, et al. Topical (intra-articular) tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rates following total hip replacement: a randomized controlled trial (TRANX - H). *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1969 - 1974. doi: 10.2106/JBJS.L.00908.
- [11] Alshryda S, Sukeik M, Sarda P, Blenkinsopp J, Haddad FS, Mason JM. A systematic review and meta-analysis of the topical administration of tranexamic acid in total hip and knee replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96 - B: 1005 - 1015. doi: 10.1302/0301-620X.96B8.33745.
- [12] Gomez-Barrera E, Ortega-Andreu M, Padilla-Eguiluz NG, Pérez-Chrzanosowska H, Figueredo-Zalve R. Topical intra-articular compared with intravenous tranexamic acid to reduce blood loss in primary total knee replacement: a double-blind, randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1937 - 1944. doi: 10.2106/JBJS.N.00060.
- [13] Irwin A, Khan SK, Jameson SS, Tate RC, Copeland C, Reed MR. Oral versus intravenous tranexamic acid in enhanced-recovery primary total hip and knee replacement: results of 3000 procedures. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B: 1556 - 1561. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.31055.
- [14] Fillingham YA, Kayupov E, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, Della Valle CJ. The James A. rand young investigator's Award: a randomized controlled trial of oral and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: the same efficacy at lower cost? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 26 - 30. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.081.
- [15] Kayupov E, Fillingham YA, Okroj K, Plummer DR, Moric M, Gerlinger TL, et al. Oral and intravenous tranexamic acid are equivalent at reducing blood loss following total hip arthroplasty: a

- randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 373 - 378. doi: 10.2106/JBJS.16.00188.
- [16] Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, Zhao J, Lu B, Wang Y, et al. The efficacy of tranexamic acid using oral administration in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12: 159. doi: 10.1186/s13018-017-0660-6.
- [17] Zhang LK, Ma JX, Kuang MJ, Zhao J, Wang Y, Lu B, et al. Comparison of oral versus intravenous application of tranexamic acid in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017; 45: 77 - 84. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.07.097.
- [18] Fillingham YA, Jevsevar DS, Yates AJ, Sayeed SA, Sah AP, Bini SA, et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: the clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, Knee Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2017.

Yale Fillingham, Javad Parvizi

问题 6: 在翻修 TJA 中, TXA 的使用是否减少了失血和异体输血的需要?

建议: 肯定。在翻修 TJA 中给予 TXA 可减少失血和异体输血的需要。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%; 反对: 0%; 弃权: 3%。全体一致, 一致共识。

阐释

众所周知, 与初次全关节置换相比, 全关节置换翻修病例更为复杂, 且有更多的出血量和更多的异体输血需求。尽管有大量文献对初次 TJA 后的 TXA 进行了研究, 但对全关节置换翻修后的 TXA 使用的研究却非常有限。在 9 项已发表的研究中, 有 7 项是回顾性比较, 1 项前瞻性非随机研究和 1 项单一 RCT^[1-9]。7 项回顾性比较研究和 1 项前瞻性非随机研究均显示静脉应用 TXA 与对照组相比, 降低了输血率和输血量^[1-8]。Wu 等在翻修 THA 中进行了比较静脉应用、联合静脉和局部应用 TXA 的随机临床试验, 结果显示联合静脉和局部应用 TXA 改善了减少失血的疗效^[9]。

尽管缺乏更多的 RCT, 但一些回顾性研究支持在 TJA 翻修期间使用 TXA 来减少失血和输血。尽管已知 TXA 在初次 TJA 中的疗效, 但文献缺乏 TJA 翻修中使用 TXA 的有力证据。因此, 只提供了中等强度的建议。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Aguilera X, Videla S, Almenara M, Fernandez JA, Gich I, Celaya F. Effectiveness of tranexamic acid in revision total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2012; 78: 68 - 74.
- [2] Kazi HA, Fountain JR, Thomas TG, Carroll FA. The effect of bolus administration of tranexamic acid in revision hip arthroplasty. *Hip Int.* 2012; 22: 615 - 620. doi: 10.5301/HIP.2012.10143.
- [3] Noordin S, Waters TS, Garbuz DS, Duncan CP, Masri BA. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 541 - 546. doi: 10.1007/s11999-010-1441-2.
- [4] Ortega-Andreu M, Talavera G, Padilla-Eguiluz NG, Perez-Chrzanowska H, Figueredo-Galve R, Rodriguez-Merchán CE, et al. Tranexamic acid in a multimodal blood loss prevention protocol to decrease blood loss in revision total knee arthroplasty: a cohort study. *Open Orthop J.* 2016; 10: 439 - 447. doi: 10.2174/1874325001610010439.
- [5] Park KJ, Couch CG, Edwards PK, Siegel ER, Mears SC, Barnes CL. tranexamic acid reduces blood transfusions in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2850 - 2855.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.058.
- [6] Phillips SJ, Chavan R, Porter ML, Kay PR, Hodgkinson JP, Purbach B, et al. Does salvage and tranexamic acid reduce the need for blood transfusion in revision hip surgery? *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 1141 - 1142. doi: 10.1302/0301-620X.88B9.17605.
- [7] Samujh C, Falls TD, Wessel R, Smith L, Malkani AL. Decreased blood transfusion following revision total knee arthroplasty using tranexamic acid. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 182 - 185. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.047.
- [8] Smit KM, Naudie DDR, Ralley FE, Berta DM, Howard JL. One dose of tranexamic acid is safe and effective in revision knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 112 - 115. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.036.
- [9] Wu YG, Zeng Y, Yang TM, Si HB, Cao F, Shen B. The efficacy and safety of combination of intravenous and topical tranexamic acid in revision hip arthroplasty: a randomized, controlled trial. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2548 - 2553. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.059.

Yale Fillingham, Mandus Akonjom, Javad Parvizi, Robert Molloy, Michael A. Mont, Nipun Sodhi

问题 7: TXA 的使用是否降低了骨科手术后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 在 TJA 后, 使用 TXA 可能通过降低术后贫血和异体输血需要而降低 SSI 和(或)PJI 的发生率。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 89%; 反对: 5%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

同种异体输血与宿主的免疫调节作用有关。异体血液的免疫调节作用是在 20 世纪 70 年代被认识到的, 当时

接受肾移植的患者若在移植前接受了异体输血, 其存活率会更高^[1]。根据推断, 接受异体输血的患者感染率更高。异体输血与初次 TJA 感染之间的明确相关性尚未得到证实。在各种研究中有相互矛盾的发现。

然而,已发表的研究确实支持术前贫血与 TJA 后 SSI 和 PJI 风险增加之间的相关性^[6-8]。虽然文献证明术前贫血是异体输血的危险因素,但我们不确定贫血与感染之间相关性的根本原因^[9]。术前贫血患者感染风险的增加可能与组内患者异体输血率较高有关,也可能是许多其他因素。术前贫血也有可能是宿主状态不佳的标志。然而,没有文献证实术后贫血与 SSI 或 PJI 风险增加之间的关系。目前尚不确定术前血红蛋白浓度正常而术后贫血且未输血的患者 SSI 或 PJI 风险是否增加。

虽然没有研究直接将使用 TXA 与 TJA 后 SSI 或 PJI 的降低联系在一起,但已证实使用 TXA 可以降低失血风险和异体输血需求。基于异体输血或贫血与感染之间的潜在联系,我们推断任何保护血液的方法均有助于降低 SSI 和 PJI 的发生率。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

[1] Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973; 5: 253 - 259.

- [2] Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 272 - 278. doi: 10.2106/JBJS.L.01268.
- [3] Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 189 - 192. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.048.
- [4] Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirty-day complication rates. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1945 - 1951. doi: 10.2106/JBJS.N.00077.
- [5] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 279 - 284. doi: 10.2106/JBJS.L.01041.
- [6] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 794 - 800. doi: 10.2106/JBJS.K.00072.
- [7] Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2695 - 2701. doi: 10.1007/s11999-012-2435-z.
- [8] Viola J, Gomez MM, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Preoperative anemia increases postoperative complications and mortality following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 846 - 848. doi: 10.1016/j.arth.2014.12.026.
- [9] Maempel JF, Wickramasinghe NR, Clement ND, Brenkel IJ, Walmsley PJ. The pre-operative levels of haemoglobin in the blood can be used to predict the risk of allogeneic blood transfusion after total knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 490 - 497. doi: 10.1302/0301-620X.98B4.36245.

1.18 伤口管理

Arash Aalirezaie, Ran Schwarzkopf, Viktor Krebs, Yale Fillingham, Anton Khlopas, Afshin Anoushiravani, Michael A. Mont, Nipun Sodhi

问题 1: 切口闭合方式(技术和材料)是否会影响后续 SSI/PJI 的发生率?

建议: 在 TJA 后,缺乏强有力的证据明确地证实任何一种切口闭合方法的优越性。大多数高质量的研究表明,不同类型的切口闭合方式之间没有差异。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前有几种 TJA 术后切口闭合的技术,包括订书钉、缝线、黏合剂和透皮系统^[1]。虽然有一些 RCT 可作参考,但外科医生主要根据个人喜好选择切口闭合方法。最终目标是选择一个平衡美观、临床结果和成本效益的切口封闭系统。根据现有文献,没有证据表明某一切口闭合系统能够持续降低 SSI/PJI 的风险。尽管有几项 I 级证据研究探讨了切口闭合系统的并发症,但它们的证据等级明显不足。以下是关于每种切口闭合方法的文献综述。

传统缝合线和缝合钉

历史上,TJA 的切口是用尼龙缝线或金属缝合钉缝合

的。这两种方法均显示出较低的切口并发症发生率、易于重复应用和成本效益,但需要在手术后 2 周内进行门诊拆除^[2]。许多研究对传统缝合线和缝合钉的缝合效果进行了比较,但结果并不一致。一些 RCT 和一项回顾性研究报道了缝线和缝合钉之间的切口并发症发生率没有显著差异^[2-7]。其他研究报道了缝合钉的效果更好,而其他研究报道了缝合钉的感染发生率增加^[8-13]。

倒刺缝合线

倒刺缝合线由于无须打结以及在尸体模型中展现出优异的防水密封性能,越来越受到欢迎^[14]。与传统闭合技术类似,许多回顾性研究和 RCT 对传统闭合方法和钩线进行了评价,结果并不一致^[15-26]。同样,发表的关于钩线

的 meta 分析也给出了不一致的结果。Zhang 等的 meta 分析报道显示,用钩线缝合关节切开术、皮下组织和表皮下组织时,并发症和浅表感染明显减少^[27]。Meena 等的一项荟萃分析表明,尽管没有统计学差异,但钩线缝合的感染率更高^[28]。然而,Borzio 等的另一项荟萃分析证实了钩线的成本更节约,但传统缝线和钩线之间的并发症发生率没有显著差异^[29]。

无创皮肤闭合(如黏合剂、透皮系统)

目前有两种无创皮肤封闭方法:黏合剂和透皮系统。大多数 RCT 在缝合线、缝合钉和黏合剂封口之间的美容和临床效果没有差异^[4,6,30]。Dumville 等的 Cochrane 综述将各种组织黏合剂的效果与缝合线、缝合钉等皮肤闭合技术的方法进行比较,切口感染和创口裂开为两项结局指标^[31]。结果表明,两种封闭方法在切口感染风险方面没有差异,但各个研究之间对于切口感染的定义有较大的差别。在创口裂开方面,常规缝合明显优于组织黏合剂,但证据来源质量较差。

在透皮封闭系统作用方面的证据有限。Ko 等在一个较小的 TKA 患者队列中比较了缝合钉和透皮闭合的效果,结果表明没有并发症、美观改善和移除时疼痛评分降低^[32]。类似地,Carli 等的一项 TKA 患者前瞻性研究,发现透皮封闭患者避免了家庭护理,并发症也少于缝合钉组^[33]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Krebs VE, Elmallah RK, Khlopas A, Chughtai M, Bonutti PM, Roche M, et al. Wound closure techniques for total knee arthroplasty: an evidence-based review of the literature. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 633 - 638. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.032.
- [2] Buttaro MA, Martorell G, Quinteros M, Comba F, Zanotti G, Piccaluga F. Intraoperative synovial C-reactive protein is as useful as frozen section to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 3876 - 3881. doi: 10.1007/s11999-015-4340-8.
- [3] Shantz JA, Vernon J, Leiter J, Morshed S, Stranges G. Sutures versus staples for wound closure in orthopaedic surgery: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 89. doi: 10.1186/1471-2474-13-89.
- [4] Khan RJK, Fick D, Yao F, Tang K, Hurworth M, Nivbrant B, et al. A comparison of three methods of wound closure following arthroplasty: a prospective, randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 238 - 242. doi: 10.1302/0301-620X.88B2.16923.
- [5] Yuenyongviwat V, Iamthanaporn K, Hongnaparak T, Tangtrakulwanich B. A randomised controlled trial comparing skin closure in total knee arthroplasty in the same knee: nylon sutures versus skin staples. *Bone Joint Res*. 2016; 5: 185 - 190. doi: 10.1302/2046-3758.55.2000629.
- [6] Livesey C, Wylde V, Descamps S, Estela CM, Bannister GC, Learmonth ID, et al. Skin closure after total hip replacement: a randomised controlled trial of skin adhesive versus surgical staples. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 725 - 729. doi: 10.1302/0301-620X.91B6.21831.
- [7] Eggers MD, Fang L, Lionberger DR. A comparison of wound closure techniques for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1251 - 1258.e1 - 4. doi: 10.1016/j.arth.2011.02.029.
- [8] Kim KY, Anoushiravani AA, Long WJ, Vigdorich JM, Fernandez-Madrid I, Schwarzkopf R. A meta-analysis and systematic review evaluating skin closure after total knee arthroplasty-what is the best method? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2920 - 2927. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.004.
- [9] Patel RM, Cayo M, Patel A, Albarillo M, Puri L. Wound complications in joint arthroplasty: comparing traditional and modern methods of skin closure. *Orthopedics*. 2012; 35: e641 - e646. doi: 10.3928/01477447-20120426-16.
- [10] Newman JT, Morgan SJ, Resende GV, Williams AE, Hammerberg EM, Dayton MR. Modality of wound closure after total knee replacement: are staples as safe as sutures? A retrospective study of 181 patients. *Patient Saf Surg*. 2011; 5: 26. doi: 10.1186/1754-9493-5-26.
- [11] Shetty AA, Kumar VS, Morgan-Hough C, Georgeu GA, James KD, Nicholl JE. Comparing wound complication rates following closure of hip wounds with metallic skin staples or subcuticular vicryl suture; a prospective randomised trial. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2004; 12: 191 - 193. doi: 10.1177/230949900401200210.
- [12] Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340: c1199.
- [13] Rui M, Zheng X, Sun SS, Li CY, Zhang XC, Guo KJ, et al. A prospective randomised comparison of 2 skin closure techniques in primary total hip arthroplasty surgery. *Hip Int*. 2018; 28: 101 - 105. doi: 10.5301/hipint.5000534.
- [14] Nett M, Avelar R, Sheehan M, Cushner F. Water-tight knee arthroscopy closure: comparison of a novel single bidirectional barbed self-retaining running suture versus conventional interrupted sutures. *J Knee Surg*. 2011; 24: 55 - 59.
- [15] Chan VW, Chan PK, Chiu KY, Yan CH, Ng FY. Does barbed suture lower cost and improve outcome in total knee arthroplasty? a randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1474 - 1477. doi: 10.1016/j.arth.2016.12.015.
- [16] Gilliland JM, Anderson LA, Sun G, Erickson JA, Peters CL. Perioperative closure-related complication rates and cost analysis of barbed suture for closure in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 125 - 129. doi: 10.1007/s11999-011-2104-7.
- [17] Gilliland JM, Anderson LA, Barney JK, Ross HL, Pelt CE, Peters CL. Barbed versus standard sutures for closure in total knee arthroplasty: a multicenter prospective randomized trial. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 135 - 138. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.041.
- [18] Eickmann T, Quane E. Total knee arthroplasty closure with barbed sutures. *J Knee Surg*. 2010; 23: 163 - 167.
- [19] Austin DC, Keeney BJ, Dempsey BE, Koenig KM. Are barbed sutures associated with 90-day reoperation rates after primary TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 2655 - 2665. doi: 10.1007/s11999-017-5474-7.
- [20] Chawla H, van der List JP, Fein NB, Henry MW, Pearle AD. Barbed suture is associated with increased risk of wound infection after unicompartmental knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1561 - 1567. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.007.
- [21] Campbell AL, Patrick DA, Liabaud B, Geller JA. Superficial wound closure complications with barbed sutures following knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 966 - 969. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.045.
- [22] Smith EL, DiSegna ST, Shukla PY, Matzkin EG. Barbed versus traditional sutures: closure time, cost, and wound related outcomes in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 283 - 237. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.031.
- [23] Elmallah RK, Khlopas A, Faour M, Chughtai M, Malkani AL, Bonutti PM, et al. Economic evaluation of different suture closure methods: barbed versus traditional interrupted sutures. *Ann Transl Med*. 2017; 5: S26. doi: 10.21037/atm.2017.08.21.
- [24] Sah AP. Is there an advantage to knotless barbed suture in TKA wound closure? a randomized trial in simultaneous bilateral TKAs. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2019 - 2027. doi: 10.1007/s11999-015-4157-5.
- [25] Ting NT, Moric MM, Della Valle CJ, Levine BR. Use of knotless suture for closure of total hip and knee arthroplasties: a prospective, randomized clinical trial. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1783 - 1788. doi: 10.1016/j.arth.2012.05.022.
- [26] Maheshwari AV, Naziri Q, Wong A, Burko I, Mont MA, Rasquinha VJ. Barbed sutures in total knee arthroplasty: are these safe, efficacious, and cost-effective? *J Knee Surg*. 2015; 28: 151 - 156. doi: 10.1055/s-0034-1373741.
- [27] Zhang W, Xue D, Yin H, Xie H, Ma H, Chen E, et al. Barbed versus traditional sutures for wound closure in knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 19764. doi: 10.1038/srep19764.
- [28] Meena S, Gangary S, Sharma P, Chowdhury B. Barbed versus standard sutures in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25: 1105 - 1110. doi: 10.1007/s00590-015-1644-z.
- [29] Borzio RW, Pivec R, Kapadia BH, Jauregui JJ, Maheshwari AV. Barbed sutures in total hip and knee arthroplasty: what is the evidence? A meta-analysis. *Int Orthop*. 2016; 40: 225 - 231. doi: 10.1007/s00264-015-3049-3.
- [30] Glennie RA, Korczak A, Naudie DD, Bryant DM, Howard JL. MONOCRYL and DERMABOND vs staples in total hip arthroplasty performed through a lateral skin incision: a randomized controlled trial using a patient-centered assessment tool. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2431 - 2435. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.042.
- [31] Dumville JC, Coulthard P, Worthington HV, Riley P, Patel N, Darcey J, et al. Tissue adhesives for closure of surgical incisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD004287. doi: 10.1002/14651858.CD004287.pub4.
- [32] Ko JH, Yang IH, Ko MS, Kamolhuja E, Park KK. Do zip-type skin-closing devices show better wound status compared to conventional staple devices in total knee arthroplasty? *Int Wound J*. 2017; 14: 250 -

254. doi: 10.1111/iwj.12596.
[33] Carli AV, Spiro S, Barlow BT, Haas SB. Using a non-invasive secure skin closure following total knee arthroplasty leads to fewer wound

complications and no patient home care visits compared to surgical staples. *Knee*. 2017; 24: 1221 - 1226. doi: 10.1016/j.knee.2017.07.007.

Mitch Harris, Ruwais Binlaksar, Gregory K. Deirmengian, Abhiram Bhashyam, Andre Shaffer, Reema K. Al-Horaibi

问题 2: 负压辅助切口敷料(vacuum-assisted incisional dressing, iVAC)在骨科患者中的作用是什么?

建议: 预防性 iVAC 在骨科手术切口并发症高危患者中似乎是改善切口愈合和降低感染风险的合理选择。常规应用于简单病例的预防性 iVAC 似乎没有带来好处,并导致成本增加。最后,有证据表明,iVAC 可能在解决一些术后早期非感染性伤口渗液的病例中发挥作用。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 85%;反对: 11%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

负压已在整形外科、普外科、创伤外科、心胸外科、骨科等多个学科的切口管理中应用数十年。它通过多种机制导致切口收缩,刺激上皮生长,防止液体聚集和改善切口引流^[1]。

在骨科手术中,iVAC 的使用已经在多个分支学科领域的研究中得到了证实,中等强度的证据表明 iVAC 可能对高危患者的切口有益。在回顾性研究中,与标准外科敷料相比,负压辅助切口敷料在治疗假体周围髌/膝关节骨折中伤口并发症、深度感染和再次手术的发生率更低^[2]。同样,切口负压创面治疗(incisional negative-pressure wound therapy, iNPWT)敷料与翻修 THA/TKA 后创面愈合的改善和 SSI 的减少有关,但在创面裂开、深度感染或再次手术率方面无差异^[3,4]。在全踝关节置换术^[5]、长节段胸腰椎融合^[6]和高危肌肉骨骼肿瘤创面术后应用 iNPWT 也有类似的结果^[7]。两项前瞻性 RCT 研究了 iNPWT 在高危骨科创伤创面中的应用。在行业资助研究中,Stannard 等证明,在严重开放性胫骨骨折^[8]和高危下肢骨折(跟骨、pilon 和胫骨平台骨折)后使用 iNPWT 时,总感染率显著下降^[9]。

此外,有证据表明 iNPWT 可以减少术后血肿和皮下积液的大小以及创面干燥时间。多项前瞻性 RCT 研究进一步显示,iNPWT 可降低高能量创伤^[10]、半关节成形术^[11]、THA^[12]、脊柱骨折护理^[13]术后血肿/皮下积液大小和闭合性创面干燥时间。虽然有强有力的证据表明 iNPWT 对已知的感染危险因素(如持续性血肿或皮下积液,切口持续引流)有因果作用,但这些试验均无足够的证据来评估 iNPWT 治疗与标准外科敷料治疗感染率的差异。

然而,iVAC 在常规病例中似乎无法得到临床获益。Redfern 等的一项回顾性研究表明,在初次 THA 和 TKA 中使用 iVAC 在浅表或深部感染率方面没有差异^[14]。3

项前瞻性 RCT 试验研究了 iNPWT 在创伤或关节置换术标准闭合后预防感染的应用。Crist 等发现单纯髌臼骨折行 ORIF 后应用 iNPWT 治疗,深部感染率无明显差异^[15]。同样,在常规 THA 或 TKA 术后,标准外科敷料与 iNPWT 在切口愈合或切口并发症方面没有差异^[16,17]。此外,在常规病例中,iVAC 会产生不必要的额外费用,并可能引起皮肤起泡等医源性问题^[18,19]。

最后,有证据表明,iVAC 可能在一些术后早期非感染性伤口渗液病例中发挥作用。Hansen 等对 109 例髌关节置换术后使用 iVAC 的早期非感染性伤口渗液患者进行回顾性研究后发现,在大多数情况下无须进一步手术即可停止切口引流,且未发现该设备相关的并发症^[20]。

综上所述,iVAC 敷料的使用对于有切口愈合并发症风险的骨科患者是一种合理的选择,可以减少此类患者的并发症。在所有情况下使用 iVAC 可能是不必要的。此外,iVAC 也可能在解决术后早期非感染性伤口渗液中发挥作用^[11]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Siqueira MB, Ramanathan D, Klika AK, Higuera CA, Barsoum WK. Role of negative pressure wound therapy in total hip and knee arthroplasty. *World J Orthop* 2016; 7: 30 - 37. doi: 10.5312/wjo.v7.i1.30.
- [2] Cooper HJ, Roc GC, Bas MA, Berliner ZP, Hepinstall MS, Rodriguez JA, et al. Closed incision negative pressure therapy decreases complications after periprosthetic fracture surgery around the hip and knee. *Injury*. 2018; 49: 386 - 391. doi: 10.1016/j.injury.2017.11.010.
- [3] Cooper HJ, Bas MA. Closed-incision negative-pressure therapy versus antimicrobial dressings after revision hip and knee surgery: a comparative study. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1047 - 1052. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.010.
- [4] Helito CP, Bueno DK, Giglio PN, Bonadio MB, Pécora JR, Demange MK. Negative-pressure wound therapy in the treatment of complex injuries after total knee arthroplasty. *Acta Ortop Bras*. 2017; 25: 85 - 88. doi: 10.1590/1413 - 785220172502169053.
- [5] Matsumoto T, Parekh SG. Use of negative pressure wound therapy on closed surgical incision after total ankle arthroplasty. *Foot Ankle Int*. 2015; 36: 787 - 794. doi: 10.1177/1071100715574934.
- [6] Adogwa O, Fatemi P, Perez E, Moreno J, Gazcon GC, Gokaslan ZL, et al. Negative pressure wound therapy reduces incidence of

- postoperative wound infection and dehiscence after long-segment thoracolumbar spinal fusion: a single institutional experience. *Spine J.* 2014; 14: 2911 - 2917. doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.011.
- [7] Kong R, Shields D, Bailey O, Gupta S, Mahendra A. Negative pressure wound therapy for closed surgical wounds in musculoskeletal oncology patients — a case-control trial. *Open Orthop J.* 2017; 11: 502 - 507. doi: 10.2174/1874325001711010502.
- [8] Stannard JP, Volgas DA, Stewart R, McGwin G, Alonso JE. Negative pressure wound therapy after severe open fractures: a prospective randomized study. *J Orthop Trauma.* 2009; 23: 552 - 557. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a2e2b6.
- [9] Stannard JP, Volgas DA, McGwin G, Stewart RL, Obremsky W, Moore T, et al. Incisional negative pressure wound therapy after high-risk lower extremity fractures. *J Orthop Trauma.* 2012; 26: 37 - 42. doi: 10.1097/BOT.0b013e318216b1e5.
- [10] Stannard JP, Robinson JT, Anderson ER, McGwin G, Volgas DA, Alonso JE. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma. *J Trauma.* 2006; 60: 1301 - 1306. doi: 10.1097/01.ta.0000195996.73186.2c.
- [11] Pausser J, Nordmeyer M, Biber R, Jantsch J, Kopschina C, Bail HJ, et al. Incisional negative pressure wound therapy after hemiarthroplasty for femoral neck fractures — reduction of wound complications. *Int Wound J.* 2016; 13: 663 - 667. doi: 10.1111/iwj.12344.
- [12] Pachowsky M, Gusinde J, Klein A, Lehl S, Schulz-Drost S, Schlechtweg P, et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012; 36: 719 - 722. doi: 10.1007/s00264-011-1321-8.
- [13] Nordmeyer M, Pausser J, Biber R, Jantsch J, Lehl S, Kopschina C, et al. Negative pressure wound therapy for seroma prevention and surgical incision treatment in spinal fracture care. *Int Wound J.* 2016; 13: 1176 - 1179. doi: 10.1111/iwj.12436.
- [14] Redfern RE, Cameron-Ruetz C, O'Drobinak SK, Chen JT, Beer KJ. Closed incision negative pressure therapy effects on postoperative infection and surgical site complication after total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3333 - 3339. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.019.
- [15] Crist BD, Oladeji LO, Khazzam M, Della Rocca GJ, Murtha YM, Stannard JP. Role of acute negative pressure wound therapy over primarily closed surgical incisions in acetabular fracture ORIF: A prospective randomized trial. *Injury.* 2017; 48: 1518 - 1521. doi: 10.1016/j.injury.2017.04.055.
- [16] Karlakki SL, Hamad AK, Whittall C, Graham NM, Banerjee RD, Kuiper JH. Incisional negative pressure wound therapy dressings (iNPWTd) in routine primary hip and knee arthroplasties: a randomised controlled trial. *Bone Joint Res.* 2016; 5: 328 - 337. doi: 10.1302/2046-3758.58.BJR-2016-0022.R1.
- [17] Manoharan V, Grant AL, Harris AC, Hazratwala K, Wilkinson MPR, McEwen PJC. Closed incision negative pressure wound therapy vs conventional dry dressings after primary knee arthroplasty: a randomized controlled study. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2487 - 2494. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.016.
- [18] Gillespie BM, Rickard CM, Thalib L, Kang E, Finigan T, Homer A, et al. Use of negative-pressure wound dressings to prevent surgical site complications after primary hip arthroplasty: a pilot RCT. *Surg Innov.* 2015; 22: 488 - 495. doi: 10.1177/1553350615573583.
- [19] Howell RD, Hadley S, Strauss E, Pelham FR. Blister formation with negative pressure dressings after total knee arthroplasty. *Curr Orthop Pract.* 2011; 22: 176. doi: 10.1097/BCO.0b013e31820b3e21.
- [20] Hansen E, Durinka JB, Costanzo JA, Austin MS, Deirmengian GK. Negative pressure wound therapy is associated with resolution of incisional drainage in most wounds after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3230 - 3236. doi: 10.1007/s11999-013-2937-3.

Feng Chih-Kuo

问题 3: 抗菌涂层缝线是否能降低术后 SSI/PJI 的风险?

建议: 使用抗菌涂层缝线可以降低结直肠手术后 SSI 的风险,然而,没有确凿证据表明,使用抗菌涂层缝线可以降低骨科患者群体术后 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 3%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

SSI 的危险因素是多因素的^[1]。缝合材料(被认为是假体内植物)的存在,使 SSI 所需的生物数量从 10^5 CFU 降低到 10^2 CFU,因此增加了 SSI 的发生率^[2]。三氯生是一种对革兰阳性菌和革兰阴性菌均有抑制作用的广谱抗菌药^[3,4]。三氯生涂层缝线(triclosan-coated suture, TCS)可在缝线周围形成“活性区”,在体外研究中可抑制缝线上的金黄色葡萄球菌、MRSA、MRSE、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌至少 48 小时^[5,6]。

TCS 在许多外科中被报道可以减少 SSI。在一项结肠直肠外科的 RCT 试验中,使用 TCS 与使用非抗菌缝线相比,切口感染发生率显著降低(4.3% vs. 9.3%)^[7]。在一项具有 I 级证据、无发表偏倚和稳健敏感性分析的荟萃分析中,在 5 000 名患者中,使用 TCS 在各种清洁、半污染和污染手术后减少了约 30%^[8]。最近一项包含 21 项各种手术类型(结直肠、头部和颈部、腹部、心脏和血管和普通外科)RCT 研究(6 462 名患者)的荟萃分析显示,与无涂层缝合线对比,使用 TCS 后 SSI 明显降低(RR 0.72, 95% CI 0.60~0.86, $P < 0.001$)^[9]。

目前的临床指南对 TCS 提出了相互矛盾的建议。

WHO^[10]和 NICE^[11]支持使用 TCS 以降低 SSI 风险。美国传染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)^[12]和美国卫生保健流行病学学会(Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA)^[13]反对其常规使用。美国 CDC 最近的指南支持在平衡临床效益和危害后^[14]考虑使用 TCS 预防 SSI。

评估 TCS 对 TJA 后 SSI 影响的证据极少。据我们所知,已有一项前瞻性研究涉及 3 家医院共 2 546 名接受择期 TJA 治疗的患者^[15],1 323 例患者随机分入标准缝合组,1 223 例患者随机分入 TCS 组,术后 30 天 SSI 为主要终点。Sprowson 等报道对照组浅表 SSI 率为 0.8%,TCS 组为 0.7%($P = 0.651$)。对照组深部 SSI 率为 1.6%,TCS 组为 1.1%($P = 0.300$)。对照组深部和浅表 SSI 发生率为 2.5%,TCS 组为 1.8%($P = 0.266$)。

基于上述各类手术及伤口类型的 I 级研究,TCS 的使用似乎可以降低 SSI 发生率。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic

- joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Charnley J, Eftekhar N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *Br J Surg.* 1969; 56: 641 - 649.
- [3] Jones RD, Jampani HB, Newman JL, Lee AS. Triclosan: a review of effectiveness and safety in health care settings. *Am J Infect Control.* 2000; 28: 184 - 196.
- [4] Hranjec T, Swenson BR, Sawyer RG. Surgical site infection prevention: how we do it. *Surg Infect (Larchmt).* 2010; 11: 289 - 294. doi: 10.1089/sur.2010.021.
- [5] Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of Coated VICRYL * Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect (Larchmt).* 2002; 3 Suppl 1: S79 - S87. doi: 10.1089/sur.2002.3.s1-79.
- [6] Storch ML, Rothenburger SJ, Jacinto G. Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with staphylococcus aureus. *Surg Infect (Larchmt).* 2004; 5: 281 - 288. doi: 10.1089/sur.2004.5.281.
- [7] Nakamura T, Kashimura N, Noji T, Suzuki O, Ambo Y, Nakamura F, et al. Triclosan-coated sutures reduce the incidence of wound infections and the costs after colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Surgery.* 2013; 153: 576 - 583. doi: 10.1016/j.surg.2012.11.018.
- [8] Daoud FC, Edmiston CE, Leaper D. Meta-analysis of prevention of surgical site infections following incision closure with triclosan-coated sutures: robustness to new evidence. *Surg Infect (Larchmt).* 2014; 15: 165 - 181. doi: 10.1089/sur.2013.177.
- [9] de Jonge SW, Atema JJ, Solomkin JS, Boermeester MA. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg.* 2017; 104: e118 - e133. doi: 10.1002/bjs.10445.
- [10] World Health Organization. Global Guidelines on the Prevention of Surgical Site Infection. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1>. Accessed February 13, 2018.
- [11] National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infections: prevention and treatment. Guidance and guidelines. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG74> Accessed March 16, 2018.
- [12] Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals; 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35: 605 - 627. doi: 10.1086/676022.
- [13] SHEA, IDSA, ASHP, SIS. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. SHEA. 2013. <https://www.shea-online.org/index.php/practice-resources/41-current-guidelines/414-clinical-practice-guidelines-for-antimicrobial-prophylaxis-in-surgery> (accessed March 16, 2018).
- [14] Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152: 784 - 791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [15] Sprowson† AP, Jensen C, Parsons N, Partington P, Emmerson K, Carluke I, et al. The effect of triclosan-coated sutures on the rate of surgical site infection after hip and knee arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial of 2546 patients. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 296 - 302. doi: 10.1302/0301-620X.100B3.BJJ-2017-0247.R1.

Andy O. Miller, Farshad Adib, Brian M. Smith

问题 4: 在骨科手术患者中使用表面切口密封剂(如 Integuseal, Dermabond 等), 是否能减少 SSI/PJI 的发生率?

建议: 虽然我们认识到使用局部切口密封剂有减少切口渗液的潜力, 但没有证据表明使用此类产品对 SSI/PJI 的发生率有任何影响。

建议力度: 有限。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 2%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

商业化的表面切口封闭剂(Integuseal、Dermabond、Liquiband 等)旨在增加切口闭合的强度和完整性, 通过封闭切口, 可以减少切口引流的发生率。由于在切口处形成了一个不渗透的机械屏障, 这些产品被认为可以减少感染微生物进入深层组织以及随后发生 SSI/PJI 的可能性。这些产品使用方便, 因为它们可以减少放置和拆除缝合线和缝合钉的需要。这些产品在各种外科专业中仍然很常用。

部分产物在体外对革兰阳性菌有杀菌活性^[1]。然而, 预防 SSI 的有效性仍然存在疑问。到目前为止, 外科亚专科的随机研究还没有表明这些产品可以显著降低感染率。最近进行了两项系统的综述, 评估了黏合剂密封胶在多个外科领域的有效性, 却非矫形外科。

2010 年, 发表了 14 项 RCT 试验(1 152 例), 以确定各种组织黏合剂和传统皮肤封闭技术对外科切口愈合的相对影响。这些研究中只有一项是骨科领域的。本研究表明缝线在减少裂开方面明显优于组织黏合剂(10 项试验)。低黏度黏合剂与高黏度黏合剂在开裂方面无明显差

异。研究中描述的手术步骤多种多样, 包括手部手术、眼睑成形术、包皮环切术和良性皮肤病变切除。这些试验都没有评估膝盖等高张力区周围的切口。

缝线与组织黏合剂感染发生率无显著差异。然而, 没有研究报道样本容量的先验计算, 而这可能与结果有关^[2]。

2014 年, 对之前研究的另一项更新确定了另外 19 项符合条件的 RCT 试验, 总共 33 项研究(2 793 名患者)。有低质量的证据表明, 缝线在降低切口开裂风险方面明显优于组织黏合剂(裂开率, RR 3.35, 95% CI : 1.53~7.33, 10 个试验, 736 名参与者, 这些参与者为 meta 分析提供了数据)。在其他结果如感染率、患者和操作人员满意度和成本等方面, 没有证据表明缝合或组织黏合剂有显著差异。18 项比较组织黏合剂和缝线的试验报道了切口感染数据, 然而, 由于其中 8 项试验没有感染病例, 只剩下 10 项研究的数据用于 meta 分析。本综述中包括的研究显示, 与其他传统技术相比, 组织黏合剂封闭切口感染的比例有任何显著差异。没有研究报道样本容量的先验计算, 而这可能与结果有关。由于许多类型的手术后切口感染的发生率相对较低, 即使是最大规模的研究也没有足够的证据

表明有任何显著差异^[3]。

WHO 最近的 SSI 预防指南指出,“不应为了减少 SSI 而在手术部位皮肤准备后使用抗菌密封剂”^[4]。Cochrane 综述还发现,“缝合在减少创面裂开方面明显优于组织黏合剂”,使用皮肤黏合剂时 SSI 没有差异^[2,3]。

一项包含胸骨切开术^[5,6]、结直肠^[7]和创伤手术创面^[8]的随机试验中评价了 2-辛基氰基丙烯酸酯(Integuseal)对 SSI 的影响。一项前瞻性研究发现,在脊柱外科手术中,与缝合钉相比,2-辛基氰基丙烯酸酯可以降低 SSI 的发生率^[9]。在另一项前瞻性研究中,使用 Integuseal 也被证明可以降低心脏手术中 SSI 的发生率^[10]。骨科的非随机数据评价了其在关节置换术^[11]和脊柱侧弯^[12]手术中的应用。关节置换术研究为单组、同一外科医生,共 360 例患者,浅表 SSI 发生率 0.8%、无 PJI 和 1 例接触性皮炎。

使用 Dermabond 的骨科手术患者数据没有显示出 SSI/PJI 率的差异。一项随机试验发现在瘢痕美观和感染率方面^[13]无差异,另外两项研究发现使用 Dermabond 后创面引流减少,SSI/PJI 率无差异^[14,15]。没有一项研究有足够充分的数据来发现治疗组之间的差异。在一项髋关节和膝关节置换术患者的大型对照研究中,6 周随访中没有发现感染率方面的差异^[16]。一项剖宫产后皮肤闭合的 RCT 试验显示,使用 Dermabond 或单丝合成缝合^[17]也有类似的结果^[17]。

有机密封剂过敏反应是罕见的,但可能严重^[18-22]。近期报道了 3 例起泡性切口周接触性皮炎^[21,22]。

由于在其他手术亚专业的大量数据表明局部黏合剂无法降低手术感染率,其在骨科中的疗效缺乏数据支持,以及这些药物罕见但严重的过敏反应,我们不推荐接受畸形手术的患者常规使用切口密封剂预防 SSI/PJI。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Rushbrook JL, White G, Kidger L, Marsh P, Taggart TF. The antibacterial effect of 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond®) skin adhesive. *J Infect Prev.* 2014; 15: 236 - 239. doi: 10.1177/1757177414551562.
- [2] Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, van der Elst M, van Waas OJF, Darcy J. Tissue adhesives for closure of surgical incisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD004287. doi: 10.1002/14651858.CD004287.pub3.
- [3] Dumville JC, Coulthard P, Worthington HV, Riley P, Patel N, Darcy J, et al. Tissue adhesives for closure of surgical incisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD004287. doi: 10.1002/14651858.CD004287.pub4.
- [4] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/>

- handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf?sequence=1.
- [5] Schimmer C, Gross J, Ramm E, Morfeld B-C, Hoffmann G, Panholzer B, et al. Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery: a two-centre prospective randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017; 51: 67 - 72. doi: 10.1093/ejcts/ewz225.
- [6] Hancedan MO, Ünal EU, Aksöyek A, Başar V, Tak S, Tütün U, et al. Comparison of two different skin preparation strategies for open cardiac surgery. *J Infect Dev Ctries.* 2014; 8: 885 - 890.
- [7] Doorly M, Choi J, Floyd A, Senagore A. Microbial sealants do not decrease surgical site infection for clean-contaminated colorectal procedures. *Tech Coloproctol.* 2015; 19: 281 - 285. doi: 10.1007/s10151-015-1286-1285.
- [8] Daeschlein G, Napp M, Assadian O, Bluhm J, Krueger C, von Podewils S, et al. Influence of preoperative skin sealing with cyanoacrylate on microbial contamination of surgical wounds following trauma surgery: a prospective, blinded, controlled observational study. *Int J Infect Dis.* 2014; 29: 274 - 278. doi: 10.1016/j.ijid.2014.08.008.
- [9] Ando M, Tamaki T, Yoshida M, Sasaki S, Toge Y, Matsumoto T, et al. Surgical site infection in spinal surgery: a comparative study between 2-octyl-cyanoacrylate and staples for wound closure. *Eur Spine J.* 2014; 23: 854 - 862.
- [10] Dohmen PM, Weymann A, Holinski S, Linneweber J, Geyer T, Konertz W. Use of an antimicrobial skin sealant reduces surgical site infection in patients undergoing routine cardiac surgery. *Surg Infect.* 2011; 12: 475 - 481.
- [11] Holte AJ, Tofte JN, Dahlberg GJ, Noisieux N. Use of 2-octyl cyanoacrylate adhesive and polyester mesh for wound closure in primary knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2017; 40: e784 - e787. doi: 10.3928/01477447-20170531-03.
- [12] Dromzee E, Tribot-Laspierre Q, Bachy M, Zakine S, Mary P, Vialle R. Efficacy of integuseal for surgical skin preparation in children and adolescents undergoing scoliosis correction. *Spine.* 2012; 37: E1331 - E1335. doi: 10.1097/BRS.0b013e3182687d6c.
- [13] Glennie RA, Korczak A, Naudie DD, Bryant DM, Howard JL. MONOCRYL and DERMABOND vs staples in total hip arthroplasty performed through a lateral skin incision: a randomized controlled trial using a patient-centered assessment tool. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2431 - 2435. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.042.
- [14] Siddiqui M, Bidaye A, Baird E, Abu-Rajab R, Stark A, Jones B, et al. Wound dressing following primary total hip arthroplasty: a prospective randomised controlled trial. *J Wound Care.* 2016; 25: 40, 42 - 45. doi: 10.12968/jowc.2016.25.1.40.
- [15] Khan RJK, Fick D, Yao F, Tang K, Hurworth M, Nivbrant B, et al. A comparison of three methods of wound closure following arthroplasty: a prospective, randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 238 - 242. doi: 10.1302/0301-620X.88B2.16923.
- [16] Miller AG, Swank ML. Dermabond efficacy in total joint arthroplasty wounds. *Am J Orthop.* 2010; 39: 476 - 478.
- [17] Daykan Y, Sharon-Weiner M, Pasternak Y, Tzadikvitch-Geffen K, Markovitch O, Sukenik-Halevy R, et al. Skin closure at cesarean delivery, glue vs subcuticular sutures: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216: 406.e1 - 406.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.009.
- [18] Yagnatovsky M, Pham H, Rokito A, Jazrawi L, Strauss E. Type IV hypersensitivity reactions following Dermabond adhesive utilization in knee surgery: a report of three cases. *Phys Sportsmed.* 2017; 45: 195 - 198. doi: 10.1080/00913847.2017.1283208.
- [19] Lefèvre S, Valois A, Truchetet F. Allergic contact dermatitis caused by Dermabond®. *Contact Derm.* 2016; 75: 240 - 241. doi: 10.1111/cod.12597.
- [20] Davis MDP, Stuart MJ. Severe allergic contact dermatitis to dermabond prino, a topical skin adhesive of 2-octyl cyanoacrylate increasingly used in surgeries to close wounds. *Dermatitis.* 2016; 27: 75 - 76. doi: 10.1097/DER.0000000000000163.
- [21] Durando D, Porubsky C, Winter S, Kalyon J, O'Keefe T, LaFond AA. Allergic contact dermatitis to dermabond (2-octyl cyanoacrylate) after total knee arthroplasty. *Dermatitis.* 2014; 25: 99 - 100. doi: 10.1097/DER.0000000000000018.
- [22] Lake NH, Barlow BT, Toledano JE, Valentine J, McDonald LS. Contact dermatitis reaction to 2-octyl cyanoacrylate following 3 orthopedic procedures. *Orthopedics.* 2018; 41: e289 - e291. doi: 10.3928/01477447-20170918-08.

Gregory K. Deirmengian, Snir Heller, Kier Blevins, Tal Frenkel

问题 5: 使用手术负压引流是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 没有直接证据表明使用手术引流管(<48 小时)会增加 SSI/PJI 发生率。外科引流管的使用导致了更大的失血量

证据等级：有限。

代表投票：同意：90%；反对：7%；弃权：3%。绝对多数，强烈共识。

阐释

在骨科手术中,手术引流在髌关节和膝关节成形术中得到了最广泛的评价。关于髌关节和膝关节置换术中使用手术引流管的研究多集中在其对失血、输血需要在预防包括 PJI 和 SSI 在内的后续切口愈合并发症方面的作用。手术引流的目的是通过减少手术部位液体(血液)聚集改善伤口愈合。这可能与减轻组织肿胀和皮肤张力有关,可改善皮肤灌注,减少创伤并发症^[1-5],减轻术后疼痛,促进康复^[2,5-7],可能降低感染风险,因为血肿被认为会干扰机体的防御机制^[7,8]。

Parker 等对 Cochrane 数据库进行了系统综述,研究了骨科手术^[9]术后闭式引流的应用。这项调查涉及 36 项研究,涉及 5 697 个外科切口,并没有发现使用引流管有任何益处。其中部分特别研究的结果包括感染、切口并发症、血肿形成和再手术。作者发现有手术引流和无手术引流在大多数结果上没有差异。唯一的区别是输血需求的差别,使用引流会导致输血率升高。使用引流可以降低切口周围淤血发生率,这是使用手术引流唯一的益处。

关于浅表切口感染发生率的其他研究(表 1-1-22)。只有 Zeng 等的一项研究发现,使用手术引流的初次 THA 患者的切口感染率明显低于未使用手术引流的患者。然而,一项汇总分析发现,非引流组的浅表感染率升高(RR 0.76, 95% CI 0.574~1.017, $P=0.045$)。THA 和 TKA 单独分析时,未发现浅表切口感染患病率有显著差异(表 1-1-23 和表 1-1-24)。引流时间与浅表切口感染率无相关性,整个队列和两种关节置换类型的浅表切口感染率为 3.3%(RR 1, 95% CI 0.823~1.220, $P=1$)。然而,在回顾引流时间本身对 TKA 的影响时,发现引流时间越长,浅表切口感染率越高(2.1% vs. 0)。在 THA 中没有发现类似的表现(表 1-1-25)。

表 1-1-22 THA 和 TKA 结果

研究类型	队列	数量(%)	P
输血(患者)	7	引流 679 190(28.0)	0.013
		非引流 585 127(21.7)	
浅表切口感染	13	引流 987 28(2.8)	0.045
		非引流 883 39(4.7)	
深部切口感染	13	引流 987 8(0.8)	0.185
		非引流 883 13(1.6)	
引流时间	6	引流 613 6.9±3.3	0.871
		非引流 575 6.6±3.3	

表 1-1-23 TKA 结果

研究类型	队列	数量(%)	P
输血(患者)	3	引流 211 67(31.8)	0.794
		非引流 100 30(30)	
浅表切口感染	13	引流 410 4(1.0)	0.727
		非引流 296 4(1.4)	
深部切口感染	13	引流 410 3(0.7)	0.104
		非引流 296 7(2.4)	

表 1-1-24 THA 结果

研究类型	队列	数量(%)	P
输血(患者)	4	引流 468 123(26.3)	0.026
		非引流 485 97(20)	
浅表切口感染	13	引流 577 24(4.2)	0.110
		非引流 537 35(6.5)	
深部切口感染	13	引流 577 5(0.9)	0.767
		非引流 537 6(1.1)	

表 1-1-25 THA 和 TKA 引流时间的结果

包含研究	队列	数量(%)	P	
输血(患者)	5	24 小时 476 104(21.8)	<0.001	
		48 小时 98 53(54.1)		
浅表切口感染	All	10	24 小时 679 22(3.3)	1
			48 小时 187 6(3.3)	
	Knee	6	24 小时 268 0(0)	0.004
			48 小时 92 4(2.1)	
	Hip	4	24 小时 411 22(5.4)	0.282
			48 小时 95 2(2.1)	
深部切口感染	All	10	24 小时 679 2(0.3)	0.006
			48 小时 187 5(2.7)	
	Knee	6	24 小时 268 0(0)	0.016
			48 小时 92 3(3.3)	
	Hip	4	24 小时 411 2(0.5)	0.162
			48 小时 95 2(2.1)	

对于深部切口感染,文献显示,手术引流的使用一般与深部感染的增加无关。纳入的 13 项研究中,没有一项报道深切口感染发生率有显著差异(表 1-1-26)。同样,合并的结果也未能证明两组之间以及单独使用 THA 和 TKA 有显著差异。深感染率为 1.5%,引流处理创面 0.8%,未引流创面 1.6%(RR 0.7, 95% CI 0.405~1.210, $P=0.185$)(表 1-1-22)。THA 和 TKA 深部感染率分

别为 1% (引流组和非引流组 0.9% 和 1.1%) 和 1.4% (引流组 0.7% 和非引流组 2.4%) (表 1-1-23 和表 1-1-24)。

表 1-1-26 纳入研究的特征

作者	年份	手术	切口引流例数	切口无引流例数	平均年龄	男性患者 (%)	随访时间 (月)
Abolghasemian ^[3]	2016	翻修 TKA	TKA 42	41	NA	38(47)	3
Fichman ^[16]	2016	翻修 THA	44	44	68	40(45)	1.5
Suarez ^[18]	2016	初次 THA	59	61	63	60(52)	1.5
Koyano ^[2]	2015	双侧 TKA	51	51	NA	NA	1*
Zhang ^[14]	2015	初次 UKA	48	48	67	28(30)	18.3
Zeng ^[7]	2014	初次 THA	83	85	60	81(48)	3
Li ^[19]	2011	初次 TKA	50	50	63	26(34)	12
Omonbude ^[11]	2010	初次 TKA	40	38	NA	NA	1.5
Seo ^[15]	2010	初次 TKA	111	0	73	6(5)	12
Strahovnik ^[5]	2010	初次 THA	97	42	66	46(33)	3
Walmsley ^[12]	2005	初次 THA	282	295	68	213(39)	36
Esler ^[17]	2003	初次 TKA	50	50	73	45(45)	NA
Kim ^[13]	1998	双侧 TKA	69	69	64	10	12

注: * 未提及具体随访时间,但注意到 1 个月后发现并发症。** 仅纳入非蛋白酶抑制剂组患者。

在引流时间对感染率的影响方面,分析发现引流时间越长,深部感染率越高。这与另一些研究结果相关,这些研究结果显示,切口内引流放置较长时间后引流物阳性培养物增多^[4,10]。有 10 项研究分析了引流的持续时间^[3,5,7,11-17],引流时间是 24 小时或 48 小时(有 1 项研究^[11]的引流时间为 15~26 小时,平均持续时间是 20 小时,分组到 24 小时组进行分析)。切口引流时间越长,深切口感染率越高,48 小时组深切口感染率为 2.7%,24 小时引流组深切口感染率仅为 0.3% (RR 0.363, 95%CI 0.112 3~1.170 2, $P=0.006$)。对于 TKA 组(包括 6 项研究, $P=0.016$)的汇总分析也是如此,但对于 THA 组(包括 4 项研究, $P=0.162$)的汇总分析则不是如此(表 1-1-25)。综上所述,当引流时间限制在较短的时间内,且引流及时清除时,深部和浅部感染率均不显著。

一般来说,外科引流导致输血需求增加,这对于 SSI/PJI 非常重要,因为输血被认为与免疫抑制有关,输血后的术后感染率更高^[18,19]。7 项研究提供了术后需要输血患者的数量^[7,12,15-17,20,21]。3 项研究发现引流组需要更高的输血率^[12,16,21]。同样,合并分析也发现该组需要更多的输血量,引流组 28% 的患者给予了输血,而非引流组为 21.7% (RR 1.16, 95%CI 1.001~1.238, $P=0.013$) (表 1-1-22)。4 项

独立的 THA 分析也发现引流组需要输血的患者数量较高(26.3%, 另一组为 20%, RR 1.19, 95%CI 1.032~1.367, $P=0.026$)。TKA 没有发现类似的效应(表 1-1-23 和表 1-1-24)。

许多上述的 RCT 研究已经研究了手术引流在髋关节置换术和膝关节置换术中的应用。可以确定,有无引流在除增加失血和输血要求外的大多数指标方面没有差异。许多这样的研究分析了引流是否减少切口并发症和 SSI/PJI,他们普遍认为没有差异,均显示短时间应用手术引流不增加 SSI/PJI 风险。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] G. Tucci, A. Amorese ER. Closed suction drainage after orthopaedic surgery: evidence versus practice. *J Orthop Traumatol.* 2006; 7: 29-32. doi: <https://doi.org/10.1007/s10195-006-0118-9>.
- [2] Koyano G, Jinno T, Koga D, Hoshino C, Muneta T, Okawa A. Is closed suction drainage effective in early recovery of hip joint function? Comparative evaluation in one-stage bilateral total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 74-78. doi: 10.1016/j.arth.2014.08.007.
- [3] Abolghasemian M, Huether TW, Soever LJ, Drexler M, MacDonald MP, Backstein DJ. The use of a closed-suction drain in revision knee arthroplasty may not be necessary; a prospective randomized study. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1544-1548. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.041.
- [4] Willemen D, Paul J, White SH, Crook DW. Closed suction drainage following knee arthroplasty. Effectiveness and risks. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 232-234.
- [5] Strahovnik A, Fokter SK, Kotnik M. Comparison of drainage techniques on prolonged serous drainage after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 244-248. doi: 10.1016/j.arth.2008.08.014.
- [6] Waugh TR, Stinchfield FE. Suction drainage of orthopaedic wounds. *J Bone Joint Surg Am.* 1961; 43-A: 939-946.
- [7] Zeng W, Zhou K, Zhou Z, Shen B, Yang J, Kang P, et al. Comparison between drainage and non-drainage after total hip arthroplasty in Chinese subjects. *Orthop Surg.* 2014; 6: 28-32. doi: 10.1111/os.12092.
- [8] Alexander JW, Korelitz J, Alexander NS. Prevention of wound infections. A case for closed suction drainage to remove wound fluids deficient in opsonic proteins. *Am J Surg.* 1976; 132: 59-63.
- [9] Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD001825. doi: 10.1002/14651858.CD001825.pub2.
- [10] Zamora-Navas P, Collado-Torres F, de la Torre-Solis F. Closed suction drainage after knee arthroplasty. A prospective study of the effectiveness of the operation and of bacterial contamination. *Acta Orthop Belg.* 1999; 65: 44-47.
- [11] Omonbude D, El Masry MA, O'Connor PJ, Grainger AJ, Allgar VL, Calder SJ. Measurement of joint effusion and haematoma formation by ultrasound in assessing the effectiveness of drains after total knee replacement: a prospective randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92: 51-55. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22121.
- [12] Walmsley PJ, Kelly MB, Hill RMF, Brenkel I. A prospective, randomised, controlled trial of the use of drains in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 1397-1401. doi: 10.1302/0301-620X.87B10.16221.
- [13] Kim YH, Cho SH, Kim RS. Drainage versus nondrainage in simultaneous bilateral total knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 188-193.
- [14] Zhang Q, Zhang Q, Guo W, Liu Z, Cheng L, Zhu G. No need for use of drainage after minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty: a prospective randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 709-713. doi: 10.1007/s00402-015-2192-z.
- [15] Seo ES, Yoon SW, Koh IJ, Chang CB, Kim TK. Subcutaneous versus intraarticular indwelling closed suction drainage after TKA: a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2168-2176. doi: 10.1007/s11999-010-1243-6.
- [16] Fichman SG, Makinen TJ, Lozano B, Rahman WA, Safir O, Gross AE, et al. Closed suction drainage has no benefits in revision total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Int Orthop.* 2016; 40: 453-457. doi: 10.1007/s00264-015-2960-y.
- [17] Esler CNA, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85: 215-217.
- [18] Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med.*

- 1994; 118: 371-379.
- [19] Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients; the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis.* 2001; 33: 177-186. doi: 10.1086/321811.
- [20] Suarez JC, McNamara CA, Barksdale LC, Calvo C, Szubski CR, Patel PD. Closed suction drainage has no benefits in anterior hip arthroplasty: a prospective, randomized trial. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1954-1958. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.048.
- [21] Li C, Nijat A, Askar M. No clear advantage to use of wound drains after unilateral total knee arthroplasty: a prospective randomized, controlled trial. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 519-522. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.031.

José Gomez, Joseph Karam, Peter F. Sharkey, Mitchell R. Klement

问题 6: 哪种手术敷料(如封闭敷料、银离子敷料、干纱布)可以降低骨科手术患者 SSI/PJI 的风险?

建议: 与标准纱布敷料相比,封闭敷料和(或)银离子敷料已被证明可减少切口并发症、SSI 和 PJI 发生率,应考虑常规使用。目前文献主要集中于 TJA。然而,还需要进一步研究到底是抗菌添加剂(如银)、敷料的密闭性、敷料本身具有的活性抑或是它们的组合作用导致 SSI/PJI 的降低。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 81%;反对: 12%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

为了成功预防 SSI 和 PJI,必须在骨科手术前、术中和术后对患者进行相应处理。预防感染的一种方法是术后敷料类型。创伤并发症是骨科手术后常见的并发症。这些在 TJA 中尤其重要,因为鼓励患者早期和频繁活动而且切口在膝关节等活动区域。适当的预防和管理是至关重要的,因为切口问题如果不治疗,可能导致 PJI^[1]。虽然传统纱布和胶带敷料在骨科手术后使用已有几十年,但新的商业敷料对这种做法提出了挑战^[2-4]。

敷料分为被动敷料(纱布、吸水垫、胶带、海岛敷料)、主动敷料(薄膜、水胶体、水纤维、海藻酸盐、泡沫)和交互敷料(抗菌、生物材料、幼虫疗法、负压敷料)^[5]。被动敷料只能起到保护作用,而主动敷料通过创造湿润的环境促进愈合。交互式敷料与切口相互作用,进一步促进愈合,例如抗菌药物(如银)。越来越多的文献支持使用能提供对病原体不渗透的屏障,并保持湿润的环境的敷料。良好的液体管理能力对于防止过多的渗出物(渗出物会导致浸渍)和减少换药次数(从而减少接触外部病原体的风险)非常重要^[5]。虽然许多研究比较了各种敷料和切口并发症(定义为水疱、红斑、浸渍、泄漏)或液体处理能力(磨损时间、平均敷料变化)^[5]的发生率,但很少有研究充分支持 SSI 和 PJI 的发生^[6-12]。Sharma 等近期对 12 个 RCT 进行了系统回顾和荟萃分析^[6-17],比较了 TJA 术后创面处理的替代敷料。然而,与被动(标准)敷料相比,采用封闭敷料(OR 0.35, 95% CI : 0.21~0.57)或采用水力纤维(OR 0.28, 95% CI 0.20~0.40)的闭塞敷料发生切口并发症的可能性显著降低^[5]。作者的结论是,没有足够的证据来确定这些高级敷料的使用是否会降低 PJI。

最近,两种交互敷料越来越受欢迎。一种是 Aquacel[®]

Ag 外科敷料(ConvaTec),保持潮湿的环境使用编织纤维素中心(hydrofiber),允许其黏附切口周围皮肤,防止微生物的生长通过释放抗菌离子银当接触液体^[18,19]。另一种是 Silverlon[®] 外科敷料(Argentum Medical),编织尼龙敷料镀银和嵌入在一个防水的泡沫胶^[20]。3 个大队列、病例对照研究回顾性调查了这些敷料在 TJA 术后 PJI 复位中的应用。这三项研究均采用了 MSIS 的 PJI 标准^[18-20]。Cai 等比较了 903 名接受 Aquacel[®] Ag 敷料(5 天后取出)的患者和 875 名接受标准塞洛仿和纱布敷料(TJA 术后 2 天后取出)的患者^[19],结果 Aquacel[®] Ag 敷料组的急性 PJI 发生率(手术后 3 个月内)为 0.44%,而标准纱布敷料组为 1.7%($P=0.005$)。

多因素分析显示,使用 Aquacel[®] Ag 敷料是 PJI 降低的独立危险因素(OR 0.165, 95% CI 0.051~0.533, $P=0.003$)^[19]。这些结果得到 Grosso 等的证实,他们将 605 名使用 Aquacel[®] Ag 敷料(7 天移除)的患者与 568 名使用塞洛仿和纱布敷料(2 天移除,隔天更换)的 TJA 术后患者进行了对比^[18]。无菌干燥型敷料处理的急性 PJI 发生率为 1.58%(9/568)。使用 Aquacel[®] Ag 敷料的患者 PJI 发生率为 0.33%(2/605, $P=0.03$)。与 Cai 等相似,多元 logistic 回归显示 Aquacel[®] Ag 敷料是 PJI 的保护因子(OR 0.092, 95% CI 0.017~0.490, $P=0.005$)^[18]。Tisosky 等评价了 309 例使用 Silverlon 敷料(7 天拔除)的患者与 525 例 TJA 术后干燥型和纱布(2 天拔除)患者的比较^[20]。他们发现对照组的总感染率为 8.4%,而 Silverlon 组为 3.90% (OR 0.38, 95% CI 0.25~0.58, $P=0.012$)。Silverlon 组无 PJI,而对照组发现 12 例(2.3%), $P=0.007$ 。浅表感染率为 6.1%,对照组为 3.9% (OR 0.54, 95% CI 0.34~0.87, $P=0.011$)。在多元 logistic 回归分析中, Silverlon 敷料与减少感染独立相关(OR 0.39, 95% CI 0.27~0.57, $P<0.0001$)^[20]。最后, Kuo 等对 240 例 TKA 患者的 Aquacel[®] Ag 与标准敷料进行了前瞻性 RCT 比

较^[21]。他们发现,在控制混杂变量($OR\ 0.07, 95\% CI\ 0.01\sim 0.58, P=0.01$)时,Aquacel 银涂层与 SSI 的降低独立相关(美国 CDC^[22]证实)^[21]。

综上所述,与被动敷料相比,主动和交互式敷料可以降低关节置换术后 SSI 和 PJI 的发生率。术后敷料中加入银或 0.2% 聚六亚甲基双胍^[23]等抗菌/防腐剂的优点仍存在争议,很少有研究将活性敷料与交互式敷料进行比较^[24]。此外,在足部和踝关节手术^[25]、髋关节骨折手术^[26]和脊柱融合术^[27]中使用主动或交互式敷料的研究有限,没有证据表明 SSI 有所下降。最后,需要进行正式的成本效益研究,以确定与标准敷料(2~5 美元)相比,通过降低 SSI/PJI 降低成本,闭塞、浸渍银敷料(30~40 美元)的价格是否值得常规使用而非选择性使用^[19,20]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Berg A, Fleischer S, Kuss O, Unverzagt S, Langer G. Timing of dressing removal in the healing of surgical wounds by primary intention: quantitative systematic review protocol. *J Adv Nurs.* 2012; 68: 264 - 270. doi: 10.1111/j.1365-2648.2011.05803.x.
- [3] Vasconcelos A, Cavaco-Paulo A. Wound dressings for a proteolytic-rich environment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011; 90: 445 - 460. doi: 10.1007/s00253-011-3135-4.
- [4] Hutchinson JJ, McGuckin M. Occlusive dressings: a microbiologic and clinical review. *Am J Infect Control.* 1990; 18: 257 - 268.
- [5] Sharma G, Lee SW, Atanacio O, Parvizi J, Kim TK. In search of the optimal wound dressing material following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017; 41: 1295 - 1305. doi: 10.1007/s00264-017-3484-4.
- [6] Dobbelaere A, Schuermans N, Smet S, Van Der Straeten C, Victor J. Comparative study of innovative postoperative wound dressings after total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2015; 81: 454 - 461.
- [7] Cosker T, Elsayed S, Gupta S, Mendonca AD, Tayton KJJ. Choice of dressing has a major impact on blistering and healing outcomes in orthopaedic patients. *J Wound Care.* 2005; 14: 27 - 29. doi: 10.12968/jowc.2005.14.1.26722.
- [8] Springer BD, Beaver WB, Griffin WL, Mason JB, Odum SM. Role of surgical dressings in total joint arthroplasty: a randomized controlled trial. *Am J Orthop.* 2015; 44: 415 - 420.
- [9] Langlois J, Zaoui A, Ozil C, Courpied J-P, Anract P, Hamadouche M. Randomized controlled trial of conventional versus modern surgical dressings following primary total hip and knee replacement. *Int Orthop.* 2015; 39: 1315 - 1319. doi: 10.1007/s00264-015-2726-6.
- [10] Burke NG, Green C, McHugh G, McGolderick N, Kilcoyne C, Kenny P. A prospective randomised study comparing the jubilee dressing method to a standard adhesive dressing for total hip and knee replacements. *J Tissue Viability.* 2012; 21: 84 - 87. doi: 10.1016/j.jtv.2012.04.002.
- [11] Abuzakuk TM, Coward P, Shenava Y, Kumar VS, Skinner JA. The management of wounds following primary lower limb arthroplasty: a prospective, randomised study comparing hydrofibre and central pad dressings. *Int Wound J.* 2006; 3: 133 - 137.
- [12] Ravnskog FA, Espehaug B, Indrekvam K. Randomised clinical trial comparing hydrofiber and alginate dressings post-hip replacement. *J Wound Care.* 2011; 20: 136 - 142. doi: 10.12968/jowc.2011.20.3.136.
- [13] Ravenscroft MJ, Harker J, Buch KA. A prospective, randomised, controlled trial comparing wound dressings used in hip and knee surgery: Aquacel and Tegaderm versus Cutiplast. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; 88: 18 - 22. doi: 10.1308/003588406X82989.
- [14] Koval KJ, Egol KA, Polatsch DB, Baskies MA, Homman JP, Hiebert RN. Tape blisters following hip surgery. A prospective, randomized study of two types of tape. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85 - A: 1884 - 1887.
- [15] Lawrentschuk N, Falkenberg MP, Pirpiris M. Wound blisters post hip surgery: a prospective trial comparing dressings. *ANZ J Surg.* 2002; 72: 716 - 719.
- [16] Koval KJ, Egol KA, Hiebert R, Spratt KF. Tape blisters after hip surgery: can they be eliminated completely? *Am J Orthop.* 2007; 36: 261 - 265.
- [17] Harle S, Korhonen A, Kettunen JA, Seitsalo S. A randomised clinical trial of two different wound dressing materials for hip replacement patients. *J Orthop Nurs.* 2005; 9: 205 - 210. doi: 10.1016/j.joon.2005.09.003.
- [18] Grosso MJ, Berg A, LaRussa S, Murtaugh T, Trofa DP, Geller JA. Silver-impregnated occlusive dressing reduces rates of acute periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 929 - 932. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.039.
- [19] Cai J, Karam JA, Parvizi J, Smith EB, Sharkey PF. Aquacel surgical dressing reduces the rate of acute PJI following total joint arthroplasty: a case-control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1098 - 1100. doi: 10.1016/j.arth.2013.11.012.
- [20] Tisosky AJ, Iyoha-Bello O, Demosthenes N, Quimbayo G, Coreanu T, Abdeen A. Use of a silver nylon dressing following total hip and knee arthroplasty decreases the postoperative infection rate. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2017; 1: e034. doi: 10.5435/JAOSGlobal-D-17-00034.
- [21] Kuo FC, Chen B, Lee MS, Yen SH, Wang JW. AQUACEL® Ag surgical dressing reduces surgical site infection and improves patient satisfaction in minimally invasive total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled study. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1262108. doi: 10.1155/2017/1262108.
- [22] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 309 - 332. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
- [23] Mueller SW, Krebsbach LE. Impact of an antimicrobial-impregnated gauze dressing on surgical site infections including methicillin-resistant staphylococcus aureus infections. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 651 - 655. doi: 10.1016/j.ajic.2007.12.005.
- [24] Schwartz J, Goss S, Facchin F, Manizate F, Gendics C, Braitman E, et al. A prospective two-armed trial assessing the efficacy and performance of a silver dressing used postoperatively on high-risk, clean surgical wounds. *Ostomy Wound Manage.* 2014; 60: 30 - 40.
- [25] Galli MM, Protzman NM, Brigido SA. Utilization of silver hydrogel sheet dressing on postsurgical incisions: a pilot study in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Spec.* 2013; 6: 422 - 433. doi: 10.1177/1938640013507108.
- [26] Kadar A, Eisenberg G, Yahav E, Drexler M, Salai M, Steinberg EL. Surgical site infection in elderly patients with hip fractures, silver-coated versus regular dressings: a randomised prospective trial. *J Wound Care.* 2015; 24: 441 - 442, 444 - 445. doi: 10.12968/jowc.2015.24.10.441.
- [27] Epstein NE. Do silver-impregnated dressings limit infections after lumbar laminectomy with instrumented fusion? *Surg Neurol.* 2007; 68: 483 - 485; discussion 485. doi: 10.1016/j.surneu.2007.05.045.

Per Gundtoft, Andres Orlando Villanueva, Tommaso Bonanzinga, Hamidreza Yazdi, Carlos Arturo Romero, Mauricio Cordova

问题 7: 无菌外科敷料应在什么时候移除? 在骨科手术后,后续敷料应多久更换一次?

建议: 在手术室无菌条件下放置在手术切口上的敷料,应根据敷料的饱和度进行更换。如果原始敷料上没有明显出血或引流,不需要早期去除和频繁更换手术敷料。如果敷料保持干燥,建议切口覆盖至少 48 小时。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 3%;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

无菌敷料适用于大多数骨科手术一次关闭切口后。敷料起着物理屏障的作用,保护切口不受污染,直到皮肤的连续性恢复^[1]。切口愈合周期的第一个阶段是止血阶段,在此期间皮肤的连续性得到恢复。在干净的创面中,切口边缘整齐,创面通常在 48 小时内闭合^[2]。一般的做法是覆盖手术切口,以控制术后出血,吸收渗出物,并提供保护^[3]。理想的敷料能产生湿润、温暖和清洁的环境,促进切口愈合^[4,5]。然而,长期留在切口上的敷料所造成的潮湿环境可能会增加浸渍的危险,导致组织和切口变弱^[6]。

在预防 SSI 方面,理想的换药时机是一个未解决的问题。一些专业人士喜欢在切口愈合的那一刻就把它揭开,另一些人则在一段时间后揭开,还有一些人则把它包起来直到拆线^[3]。CDC 和英国国家妇幼卫生合作中心(后者委托国家健康和临床研究所 2008 年)的临床指南主要推荐在术后用敷料覆盖手术切口至少 48 小时。暴露或早期暴露的切口似乎与感染和 SSI 的风险增加有关,但一些研究表明,较长的包扎时间没有好处^[3]。虽然有大量比较不同敷料的研究可用,但对早期与晚期比较的 RCT 没有荟萃分析或系统综述。骨科手术中无菌敷料的后期去除是存在的。一项 RCT 比较了 2 周后去除大块敷料与腕管减压 48~72 小时后去除敷料的情况,发现两者在切口并发症方面没有显著差异,但该研究由 94 名患者组成,其中没有人出现 SSI^[7]。

一项包括所有外科专科在内的早期和晚期拔除敷料的系统回顾被确认,其中包括 3 项 RCT(共 280 例)^[8]。3 项研究的参与者被随机分为早期拔除敷料(术后 48 小时内)和延迟拔除敷料(术后 48 小时后继续敷料)两组。根据霍兰的定义,主要结果是 SSI^[9]。在早期和延迟换药组之间,出现严重 SSI 的人群比例没有显著差异。早期或延迟换药组未见深 SSI 或深裂报道^[8]。

除了系统回顾外,我们还进行了两项 RCT,研究了早期清除创面敷料对感染风险的影响。两项研究的主要结果都是 SSI。Heal 等将 12 小时内取出敷料与 48 小时内不取出敷料进行比较,发现两者在 SSI 发生率上差异无统计学意义^[10]。在一项类似的研究中,Chrintz 等比较了 24 小时后拔除敷料和保留敷料直至拆除缝线的情况,发现在 SSI 发生率方面没有统计学上的显著差异^[11]。

如果敷料不经常受到干扰,感染的风险就会降低,这有助于愈合过程^[12]。每次换药时,都有可能将病原体引入切口,从而导致 SSI 或 PJI。创面敷料使创面保持在接近核心体温的水平,提高了切口愈合所必需的有丝细胞分裂和白细胞活性。换药后,切口的细胞活动需要 3~4 个小时才能恢复。因此,应尽量避免与换药有关的间歇性冷

却。此外,更少的敷料更换可以保护切口免受周围空气中病原体的反复接触^[13]。

与切口敷料相关的成本取决于两个因素:敷料的单位成本和所需的敷料更换次数^[14]。少换药可以降低成本。

敷料类型也可以影响修整的变化。现代敷料无须频繁更换,可降低急性 SSI 和 PJI 的发生率^[15]。Abuzakuk 等证实,与使用中心垫组相比,在术后第 1 天,亲水敷料的敷料变化较小。他们的理论是,在更长的一段时间内保持亲水敷料不受干扰有助于防止切口感染^[16]。Hopper 等研究表明,传统敷料(2 天)的磨损时间明显短于现代敷料(7 天, $P < 0.001$),会有更多的敷料变化。他们还发现,现代敷料可以减少换药的需求,从而减轻医护人员的负担,减少特发性切口问题,避免因切口愈合问题而延误出院^[17]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Cosker T, Elsayed S, Gupta S, Mendonca AD, Tayton KJJ. Choice of dressing has a major impact on blistering and healing outcomes in orthopaedic patients. *J Wound Care*. 2005; 14: 27 - 29. doi: 10.12968/jowc.2005.14.1.26722.
- [2] Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg*. 1998; 25: 321 - 40.
- [3] Berg A, Fleischer S, Kuss O, Unverzagt S, Langer G. Timing of dressing removal in the healing of surgical wounds by primary intention: quantitative systematic review protocol. *J Adv Nurs*. 2012; 68: 264 - 270. doi: 10.1111/j.1365 - 2648.2011.05803.x.
- [4] Svensjö T, Pomahac B, Yao F, Slama J, Eriksson E. Accelerated healing of full-thickness skin wounds in a wet environment. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106: 602 - 612; discussion 613 - 614.
- [5] Dyson M, Young S, Pendle CL, Webster DF, Lang SM. Comparison of the effects of moist and dry conditions on dermal repair. *J Invest Dermatol*. 1988; 91: 434 - 439.
- [6] Cutting KF, White RJ. Maceration of the skin and wound bed. 1: its nature and causes. *J Wound Care*. 2002; 11: 275 - 278. doi: 10.12968/jowc.2002.11.7.26414.
- [7] Ritting AW, Leger R, O'Malley MP, Mogielnicki H, Tucker R, Rodner CM. Duration of postoperative dressing after mini-open carpal tunnel release: a prospective, randomized trial. *J Hand Surg Am*. 2012; 37: 3 - 8. doi: 10.1016/j.jhsa.2011.10.011.
- [8] Toon CD, Lusuku C, Ramamoorthy R, Davidson BR, Gurusamy KS. Early versus delayed dressing removal after primary closure of clean and clean-contaminated surgical wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD010259. doi: 10.1002/14651858.CD010259.pub3.
- [9] Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992; a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 13: 606 - 608.
- [10] Heal C, Buettner P, Raasch B, Browning S, Graham D, Bidgood R, et al. Can sutures get wet? Prospective randomised controlled trial of wound management in general practice. *BMJ*. 2006; 332: 1053 - 1056. doi: 10.1136/bmj.38800.628704.AE.
- [11] Chrintz H, Vibits H, Cordtz TO, Harreby JS, Waadegaard P, Larsen SO. Need for surgical wound dressing. *Br J Surg*. 1989; 76: 204 - 205.
- [12] Lawrence JC, Lilly HA, Kidson A. Wound dressings and airborne dispersal of bacteria. *Lancet*. 1992; 339: 807.
- [13] Chowdhry M, Chen AF. Wound dressings for primary and revision total joint arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2015; 3: 268. doi: 10.3978/j.issn.2305 - 5839.2015.09.25.
- [14] Tustanowski J. Effect of dressing choice on outcomes after hip and knee arthroplasty: a literature review. *J Wound Care*. 2009; 18: 449 - 450, 452, 454. doi: 10.12968/jowc.2009.18.11.44985.
- [15] Cai J, Karam JA, Parvizi J, Smith EB, Sharkey PF. Aquacel surgical dressing reduces the rate of acute PJI following total joint arthroplasty: a case-control study. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1098 - 1100. doi: 10.1016/j.arth.2013.11.012.
- [16] Abuzakuk TM, Coward P, Shenava Y, Kumar VS, Skinner JA. The management of wounds following primary lower limb arthroplasty: a prospective, randomised study comparing hydrofibre and central pad dressings. *Int Wound J*. 2006; 3: 133 - 137.
- [17] Hopper GP, Deakin AH, Crane EO, Clarke JV. Enhancing patient recovery following lower limb arthroplasty with a modern wound dressing: a prospective, comparative audit. *J Wound Care*. 2012; 21: 200 - 3. doi: 10.12968/jowc.2012.21.4.200.

Emmanuel Thienpont, Georgios Komnos, Jessica Amber Jennings, Elvira Montañez, Carlos Jiménez-Garrido, Michael A. Harris

问题 8: 为了防止 SSI/PJI, 患者是否需要避免将手术切口弄湿或泡水? 如果是, 术后多久?

建议: 术后 48 小时内, 患者应避免将手术切口弄湿。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 86%; 反对: 11%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

术后切口卫生对预防 SSI 至关重要。然而, 关于术后清洗的文献有限。切口的再上皮化发生在 48 小时内, 虽然这一过程可能因人而异^[1]。由于缺乏关于术后处理手术创伤的最佳方式的证据, 外科医生对手术创伤患者的指导各不相同。为了防止缝线本身被污染^[2], 人们普遍建议使用 2 周的时间, 因为这是拆除缝合钉或缝线的时间^[3]。

2008 年 NICE 指南^[4]建议在手术后至少 48 小时内保持切口覆盖和干燥。在此期间, 切口可以用无菌生理盐水冲洗。只有一项包含 32 例患者的 RCT 试验评估了在初次 TKA 后, 淋浴是否能够影响细菌负荷。Yu 等^[5]在两组各 16 例患者中评估了细菌在 2 周内不同时间点的切口定植情况。一组术后 2 天洗澡, 另一组术后 2 周再洗澡, 结果显示微生物患病率方面没有统计学差异, 在研究期间没有发现感染。早期淋浴组患者满意度较高。然而, 本研究的一个显著局限性是样本量小^[5]。Hsieh 等在另一项临床试验中比较了 222 名患者组成的两组相同的普通外科手术与创伤相关的结果^[6]。一组被允许在术后 48 小时将手术切口弄湿, 另一组则推迟冲洗直到拆线, 结果显示清洁和半污染切口均可在术后 48 小时安全淋浴。术后淋浴不会增加手术部位并发症的风险。提高患者满意度和降低切口护理成本是早期清洗切口的两个好处。Heal 等进行了一项大型前瞻性 RCT 试验, 用于一般情况下的皮肤切口^[7]。他们的结论是, 小范围皮肤切开 48 小时后, 可以允许切口弄湿, 而不会增加感染的发生率。

Dayton 等在一项系统综述中发现了 9 项随机临床试验, 这些试验表明, 在愈合期间, 没有理由将避免冲洗或沐浴作为日常卫生的一部分^[8]。此外, 术后 12 小时冲洗切口不会增加 SSI 的风险。Cochrane 的两个数据库综述 Toon 等^[9]和 Chang^[10]报道, 目前还没有确凿的证据表明, 在预防创伤并发症方面, 术后早期淋浴或沐浴与延迟淋浴孰有利孰有害。他们建议进行进一步的 RCT, 比较术后早期和延迟的淋浴或沐浴。

其他几项与关节置换术没有直接关系的研究, 包括一般手术切口^[11]、缝合切口^[12]、脊柱手术部位^[13]、足部和踝关节手术^[14]等, 均未能证明在允许提前淋浴的情

况下, 感染率有所上升。尽管如此, 已发表的数据也表明, 在手术后 48 小时内仍然覆盖或未覆盖并用自来水冲洗的外科切口中, SSI 发生率相似^[15,16]。此外, 与无菌盐水相比, 用自来水清洗对感染发生率没有影响^[17]。

切口浸没在 SSI 中的作用因可用的封闭敷料而进一步复杂化, 这些敷料最近已被广泛认可^[18]。据报道, 不透水的敷料可以减少关节成形术后感染的发生率^[19-21]。

在骨科手术中, 术后淋浴一直是有争议的问题, 其中一个潜在的危害是创伤相关的并发症。相反, 早洗澡的好处是改善生活质量和更好的康复效果^[22]。

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Hunt T, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care*. 2000; 13: 6-11.
- [2] Otten JE, Wiedmann-Al-Ahmad M, Jahnke H, Pelz K. Bacterial colonization on different suture materials — a potential risk for intraoral dentoalveolar surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005; 74: 627-635. doi: 10.1002/jbm.b.30250.
- [3] Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: Meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2010; 340: 747. doi: 10.1136/bmj.c1199.
- [4] NICE. Surgical site infections: prevention and treatment. National Institute for Health and Clinical Excellence 2008; 1-29.
- [5] Yu AL, Alfieri DC, Bartucci KN, Holzmeister AM, Rees HW. Wound hygiene practices after total knee arthroplasty: does it matter? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2256-2259. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.040.
- [6] Hsieh PY, Chen KY, Chen HY, Sheng WH, Chang CH, Wang CL, et al. Postoperative showering for clean and clean-contaminated wounds. A prospective, randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2016; 263: 931-936. doi: 10.1097/SLA.0000000000001359.
- [7] Heal C, Buettner P, Raasch B, Browning S, Graham D, Bidgood R, et al. Can sutures get wet? Prospective randomised controlled trial of wound management in general practice. *BMJ*. 2006; 332: 1053-1056. doi: 10.1136/bmj.38800.628704.AE.
- [8] Dayton P, Feilmeier M, Sedberry S. Does postoperative showering or bathing of a surgical site increase the incidence of infection? A systematic review of the literature. *J Foot Ankle Surg*. 2013; 52: 612-614. doi: 10.1053/j.jfas.2013.02.016.
- [9] Toon CD, Sinha S, Davidson BR, Gurusamy KS. Early versus delayed post-operative bathing or showering to prevent wound complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD010075. doi: 10.1002/14651858.CD010075.pub2.
- [10] Chang IW. Early versus delayed post-operative bathing or showering to prevent wound complications: a Cochrane review summary. *Int J Nurs Stud*. 2016; 61: 258-259. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2016.04.008.
- [11] Carlson G. Early versus delayed postoperative bathing or showering to prevent wound complications. *Clin Nurse Spec*. 2015; 29: 76-77.
- [12] Noe J, Keller M. Can stitches get wet? *Plast Reconstr Surg*. 1988; 81: 82-84.
- [13] Carragee EJ, Vittum DW. Wound care after posterior spinal surgery. Does early bathing affect the rate of wound complications? *Spine*. 1996; 21: 2160-2162.
- [14] Feilmeier M, Dayton P, Sedberry S, Reimer RA. Incidence of surgical site infection in the foot and ankle with early exposure and showering of surgical sites: a prospective observation. *J Foot Ankle Surg*. 2014; 53: 173-175. doi: 10.1053/j.jfas.2013.12.021.
- [15] Harrison C, Wade C, Gore S. Postoperative washing of sutured

- wounds. *Ann Med Surg.* 2016; 11: 36 - 38. doi: 10.1016/j.amsu.2016.08.015.
- [16] Ploegmakers IBM, Olde Damink SWM, Breukink SO. Alternatives to antibiotics for prevention of surgical infection. *Br J Surg.* 2017; 104: e24 - 33. doi: 10.1002/bjs.10426.
- [17] Fernandez R, Griffiths R. Water for wound cleansing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. doi: 10.1002/14651858.CD003861.pub2.
- [18] Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 2892 - 2923. doi: 10.1002/jps.21210.
- [19] Kuo FC, Chen B, Lee MS, Yen SH, Wang JW. AQUACEL® Ag surgical dressing reduces surgical site infection and improves patient satisfaction in minimally invasive total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled study. *BioMed Res Int.* 2017; 2017: 1 - 8. doi: 10.1155/2017/1262108.
- [20] Cai J, Karam JA, Parvizi J, Smith EB, Sharkey PF. Aquacel surgical dressing reduces the rate of acute PJI following total joint arthroplasty: a case-control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1098 - 1100. doi: 10.1016/j.arth.2013.11.012.
- [21] Dobbelaere A, Schuermans N, Smet S, Van Der Straeten C, Victor J. Comparative study of innovative postoperative wound dressings after total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2015; 81: 454 - 461.
- [22] Liebs TR, Herzberg W, Rther W, Haasters J, Russlies M, Hassenpflug J. Multicenter randomized controlled trial comparing early versus late aquatic therapy after total hip or knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93: 192 - 199. doi: 10.1016/j.apmr.2011.09.011.

● ● ● ● ●

Paul Lachiewicz

问题 9: 伤口持续渗液的定义是什么?

建议: 关于“伤口持续渗液”,目前尚未经过验证的定义。在缺乏这类数据的情况下,我们将持续性切口渗液定义为超过术后 72 小时之后从手术部位持续流出液体。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 78%;反对: 17%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

早期切口渗液在 TJA 患者中并不少见,在多达 10% 的患者中可以观察到^[1-3]。手术后不久的水样或浆液血性渗液是良性的,可用外科手术破坏表层毛细血管来解释。相反,许多文献已经注意到持续渗液的严重性,这可能是一种不断演变的感染过程的迹象^[2,4-8]。2013 年关于 PJI 国际共识会议达成了强烈共识,术后 72 小时继续渗液应密切监测,持续渗液超过 5 天或 7 天的切口应立即重新手术^[5]。最好避免收集早期渗液的培养样本,因为这些样本通常培养出正常皮肤菌群^[4]。

在一项由 2 437 名 THA 和 TKA 患者组成的 Patel 等进行的研究中,他们得出结论,切口渗液每增加一天,THA 和 TKA 术后发生切口并发症的可能性就会增加 42% 和 29%^[9]。此外,Galat 等对 17 784 名接受过初次 TKA 的患者进行了研究,发现因切口愈合并发症需要早期手术干预的患者进行其他干预的风险明显增加,如深部感染手术、关节成形术切除、肌肉瓣覆盖或截肢^[3]。

困难在于接受“持续性渗液”的定义以便及时干预,因为文献并不一致。例如,在最近的一项涉及 127 位矫形外科医生切口渗液问卷的研究中,比例最高的受访者(36.7%)定义持续性切口渗液为术后切口渗液超过 5 天,而其他受访者定义的持续时间为术后 1~14 天,甚至更长时间^[10]。Weiss 和 Krackow 是最先尝试定义持久渗液的两学者^[1]。其他几位作者随后根据时间、渗出物类型(浆液、血、脓性等)、部位(切口或引流管)和培养微生物的存在来定义切口持续渗液。形成的主要定义见下表 1-1-27。

表 1-1-27 包含持续引流定义的文獻

作者	年份	例数	定义	附加信息/结论
Weiss ^[1]	1993	597	<ul style="list-style-type: none"> 在术后连续 4 天引流 引流彻底浸透 2×2 纱布敷料 引流来自同一特定部位 	初次或翻修 TKA, 1.3% 发展为持续引流
Saleh ^[6]	2002	2 305	非感染病例术后 2 天; 感染病例术后 5.5 天	术后切口引流超过 5 天发生 SSSI 的概率升高 12.7 倍
Jaberi ^[2]	2008	11 785	术后 48 小时以上的引流,敷料浸润	初次和翻修的 TJA, 2.9% 发展为持续引流
Butt ^[11]	2011	77	术后持续引流超过 4 天	初次 TKA, 关节周围局部麻醉、股下入路和止血带时间可减少伤口引流
Hansen ^[12]	2013	109	术后持续引流超过 3 天或 4 天	初次或翻修的 THA
Parvizi ^[5] (2013 关于 PJI 的 ICM)	2013	NA	术后 72 小时后从手术部位持续引流	代表们达成了强烈的共识。持续引流超过 5 天或 7 天后,应立即重新手术

(党晓谦·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Weiss AP, Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8: 285 - 289.
- [2] Jaberi FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1368 - 1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [3] Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD,

- Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 48-54. doi: 10.2106/JBJS.G.01371.
- [4] Lonner JH, Lotke PA. Aseptic complications after total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7: 311-324.
- [5] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [6] Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement: results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002; 20: 506-515. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00153-X.
- [7] Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015; 3. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.
- [8] Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1486-1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021.
- [9] Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 33-38. doi: 10.2106/JBJS.F.00163.
- [10] Wagenaar F-C, Löwik CAM, Stevens M, Bulstra SK, Pronk Y, van den Akker-Scheek I, et al. Managing persistent wound leakage after total knee and hip arthroplasty. Results of a nationwide survey among Dutch orthopaedic surgeons. *J Bone Jt Infect.* 2017; 2: 202-207. doi: 10.7150/jbji.22327.
- [11] Butt U, Ahmad R, Aspros D, Bannister GC. Factors affecting wound ooze in total knee replacement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011; 93: 54-56. doi: 10.1308/003588410X12771863937124.
- [12] Hansen E, Durinka JB, Costanzo JA, Austin MS, Deirmengian GK. Negative pressure wound therapy is associated with resolution of incisional drainage in most wounds after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3230-3236. doi: 10.1007/s11999-013-2937-3.

1.19 术后因素

Giles Scuderi, Julio César García Ricaurte

问题 1: 骨科手术后早期活动是否会增加伤口渗液或 SSI/PJI 的风险?

建议: 现有的文献显示骨科手术后早期活动不增加伤口渗液或 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝大多数, 强烈共识。

阐释

TJA 术后持续性切口渗液的定义为手术切口持续渗液超过 72 小时, 设定该标准是为了早期干预以减少潜在不良并发症的发生^[1]。伤口持续渗液是手术切口可能出现问题的重要标志^[2,3]。

初次 TJA 患者术后切口渗液率为 1%~10%^[4-6]。患者渗液的情况需要得到密切监测, 大多数病例可自愈而无须进行外科清创术^[7]。术后第 2~3 天伤口渗液的患者应留在医院进行密切的临床监测, 最初可采用干敷料加压进行治疗, 因为通常只涉及浅层^[2]。然而, 超过 72 小时的持续渗液可能代表更严重的问题, 如脂肪缺血坏死或关节囊缝合不严, 或需手术干预以避免感染性并发症^[2]。

物理干预包括暂时限制膝关节的活动 24~48 小时。应避免或至少限制连续性被动运动锻炼, 因为已知屈曲超过 40° 会降低 TKA 后切口周围组织内的氧饱和度^[8]。与完全制动治疗的患者相比, 这些有限定范围的运动不增加感染发生率^[8]。

还应监测凝血情况, 考虑短期停止抗凝是非常重要的。骨科手术中的止血可防止血肿形成和持续渗液^[2]。与使用阿司匹林和机械压迫或华法林进行抗凝的患者相比, 接受 LMWH 预防深静脉血栓形成的患者手术伤口达到干燥状态所需要的时间更长^[7]。鉴于此, 出现持续渗液时, 较为稳妥的做法是暂时停止 LMWH 或其他化学预防

性抗凝用药, 但继续机械性静脉血栓栓塞预防措施。

根据伤口持续渗液的文献综述, 我们没有发现任何证据表明患者的早期活动与伤口渗液和(或)感染的风险增加有关。考虑到患者的早期活动对预防诸如静脉血栓栓塞等并发症非常有用并可改善患者术后结果这一事实, 我们认为早期活动对患者有益, 副作用极小乃至无副作用。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [2] Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 48-54. doi: 10.2106/JBJS.G.01371.
- [3] Simons MJ, Amin NH, Scuderi GR. Acute wound complications after total knee arthroplasty: prevention and management. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: 547-555. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00402.
- [4] Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1368-1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [5] Webb LX. New techniques in wound management: vacuum-assisted wound closure. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10: 303-311. doi: 10.5435/00124635-200209000-00002.
- [6] Weiss AP, Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8: 285-289. doi: 10.1016/S0883-5403(06)80091-4.
- [7] Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 33-38.
- [8] Johnson DP. The effect of continuous passive motion on wound-healing and joint mobility after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 421-426.

问题 2: 患者在 TJA 术后是否有必要推迟牙科手术?

建议: 在缺乏证据的情况下,我们建议对于非紧急的牙科手术,尽可能推迟至非骨水泥假体的骨长入完成之后进行。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 82%;反对: 10%;弃权: 8%。绝大多数,强烈共识。

阐释

当来自远隔解剖学部位的细菌通过血流播散到假体时,将发生血源性 PJI。据估计,1/3 的 PJI 病例是血源性感染导致的^[1]。在关节置换术后的患者中,牙科手术历来被认为会产生一过性菌血症,可能导致血源性 PJI^[2,3]。造成这种担忧的原因是文献中将 PJI 与牙科手术在时间上关联起来的个案报道^[4-12]。这类感染通常由正常牙齿菌群中的厌氧菌造成。

由于有了从口腔来源的潜在血源性 PJI 的担忧,就有了接受牙科手术的 TJA 患者应用抗生素预防是否有价值的问题^[13]。AAOS 和 ADA 都发布了相关的预防指南。由 AAOS 和 ADA 协作共同制定的最新指南于 2012 年发布^[14,15]。然而,这一最新指南并未对牙科手术前 TJA 术后患者的抗生素预防用药做出明确支持或反对的声明。总体上,有限的证据支持对于体内有人工关节假体的患者在接受牙科手术前常规预防性使用抗生素的做法,没有明确的证据支持或反对在这些病例中局部口腔内使用抗生素。强烈建议(一致共识)患者在 TJA 术后中继续注重口腔卫生。最近在 2016 年,AAOS 和 ADA 共同发布了相关问题的合理使用标准^[16],提倡应当根据牙科手术的类型、免疫功能低下的状态、患有糖尿病的患者的血糖控制水平等,采取个性化方法。可以说,这份最新报告的大部分结论只不过是专家意见/共识。

一项针对该领域文献的系统性回顾检索到了 90 项研究,其中 9 项^[10,11,17-23]最终被纳入分析。6 项研究符合 IV 级证据,2 项研究符合 III 级,1 项研究符合 I 级。病例系列研究的方法学质量评估结果显示,纳入研究的总体质量低,质量评分的中位数为 6(范围为 4~7)^[10,11,17-20]。Berbari 等^[21]、Skaar 等^[22]和 Kao 等^[23]的研究在研究设计和结果评估方面表现出很大的异质性,而且大多数方法学质量评分较低。其中 3 项研究属于前瞻性研究,其余为回顾性研究,有 6 项为病例系列研究,2 项为病例对照研究,1 项为回顾性队列研究。所有这些都是 1980~2016 年间进行的,其中 7 项研究在单一机构接受治疗的患者中进行,2 项研究依据研究数据库收集的数据(中国台湾地区登记系统^[23]和 Medicare 登记系统^[22])。没有一项研究表明和(或)指明需在 TJA 后推迟进行牙科手术。

因此,在 TJA 患者的牙科手术之前,支持或反对预防性抗生素用药的证据仍然有限。尽管一些回顾性文章普

遍认为牙科手术与 PJI 相关^[10,11],但一项前瞻性病例对照研究发现,低风险或高风险的牙科手术都与 PJI 无关^[21]。在该研究中,Berbari 等对比 339 名有预防性抗生素用药的 PJI 患者与 339 名对照患者。他们发现在牙科手术前预防性抗生素用药在降低 PJI 发生率方面没有任何好处。然而,作者承认所研究的病例数仍可能不足以证实牙科术后 PJI 发生率轻微程度的升高^[21]。

在 TJA 后不久进行牙科手术是否会增加内植物感染的风险和潜在的继发 PJI 风险的问题尚未得到研究。设计针对这一问题的研究将具有挑战性。我们推测如果内植物没有骨整合,微生物的播散定植将更容易发生。因此,在接受非骨水泥 TJA 治疗的患者中,延迟非紧急的牙科手术可以使感染的风险最小化,且不会增加患者的其他任何风险。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Hamilton H, Jamieson J. Deep infection in total hip arthroplasty. *Can J Surg.* 2008; 51: 111-117.
- [2] Tomás I, Alvarez M, Limeres J, Potel C, Medina J, Diz P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis.* 2007; 13: 56-62. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01247.x.
- [3] González Navarro B, Jané Salas E, Estrugo Devesa A, López López J, Viñas M. Bacteremia associated with oral surgery: a review. *J Evid Based Dent Pract.* 2017; 17: 190-204. doi: 10.1016/j.jebdp.2016.12.001.
- [4] Bartz H, Nonnenmacher C b, Bollmann C, Kuhl M, Zimmermann S, Heeg K, et al. *Micromonas (Peptostreptococcus) micros*: unusual case of prosthetic joint infection associated with dental procedures. *Int J Med Microbiol.* 2005; 294: 465-470.
- [5] Steingruber I, Bach CM, Czermak B, Nogler M, Wimmer C. Infection of a total hip arthroplasty with *Prevotella loeschii*. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 222-224.
- [6] Jellicoe PA, Cohen A, Campbell P. *Haemophilus parainfluenzae* complicating total hip arthroplasty: a rapid failure. *J Arthroplasty.* 2002; 17: 114-116.
- [7] Pravda J, Habermann E. *Haemophilus parainfluenzae* complicating total knee arthroplasty. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 169-171.
- [8] Strazzeri JC, Anzel S. Infected total hip arthroplasty due to *Actinomyces israelii* after dental extraction. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 128-131.
- [9] Kaar TK, Bogoch ER, Devlin HR. Acute metastatic infection of a revision total hip arthroplasty with oral bacteria after noninvasive dental treatment. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 675-678. doi: 10.1054/arth.2000.4331.
- [10] LaPorte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 56-59.
- [11] Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Total knee arthroplasty infections associated with dental procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; 164-172.
- [12] Lindqvist C, Slätis P. Dental bacteremia — a neglected cause of arthroplasty infections? Three hip cases. *Acta Orthop Scand.* 1985; 56: 506-508.
- [13] Olsen I, Snorrason F, Lingaas E. Should patients with hip joint prosthesis receive antibiotic prophylaxis before dental treatment? *J Oral Microbiol.* 2010; 2. doi: 10.3402/jom.v2i0.5265.
- [14] Rethman MP, Watters W, Abt E, Anderson PA, Carroll KC, Evans

- RP, et al. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures executive summary on the AAOS/ADA Clinical Practice Guideline. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013; 21: 180 - 189.
- [15] Fillingham YA, Jevsevar DS, Yates AJ, Sayeed SA, Sah AP, Bini SA, et al. Tranexamic acid in total joint arthroplasty: The clinical practice guides of the American Association of Hip and Knee Surgeons, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Hip Society, Knee Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2017.
- [16] Rees HW. AAOS Appropriate use criteria: management of patients with orthopaedic implants undergoing dental procedures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: e142 - e143 http://www.orthoguidelines.org/go/auc/default.cfm?auc_id=224995&actionxm=Terms (accessed July 17, 2018).
- [17] Jacobsen PL, Murray W. Prophylactic coverage of dental patients with artificial joints: a retrospective analysis of thirty-three infections in hip prostheses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1980; 50: 130 - 133.
- [18] Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66: 580 - 582.
- [19] Cook JL, Scott RD, Long WJ. Late hematogenous infections after total knee arthroplasty: experience with 3013 consecutive total knees. *J Knee Surg.* 2007; 20: 27 - 33.
- [20] Uçkay I, Lübbcke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T, et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect.* 2009; 59: 337 - 345. doi: 10.1016/j.jinf.2009.08.015.
- [21] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8 - 16. doi: 10.1086/648676.
- [22] Skaar DD, O'Connor H, Hodges JS, Michalowicz BS. Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections: findings from the Medicare Current Beneficiary Survey. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142: 1343 - 1351.
- [23] Kao FC, Hsu YC, Chen WH, Lin JN, Lo YY, Tu YK. Prosthetic joint infection following invasive dental procedures and antibiotic prophylaxis in patients with hip or knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38: 154 - 161. doi: 10.1017/icc.2016.248.

Inma Neira, Aruna Poojary, María S. Quevedo, Anurag Kumar Bari, Harshad Thakur, Jenrry Pastor Mirez

问题 3: 应用预防性抗生素在关节置换术后患者行其他有创手术(如牙科、胃肠道、泌尿科手术), 是否有预防 PJI 的作用?

建议: 在泌尿生殖系统或牙科手术前常规预防性应用抗生素没有作用。有限的证据提示某些胃肠道手术或增加继发 PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 64%; 反对: 28%; 弃权: 8%。绝对多数, 弱共识。

阐释

牙科手术

在牙科手术后会发生一过性菌血症^[1,2]。在一过性菌血症后, 存在关节假体血源性感染的理论风险, 但这在文献中未得到实证^[3,4]。此外, 有两项研究显示接受抗生素预防的患者与未接受抗生素预防的患者之间 PJI 的发生率没有差异。在一项针对 339 名患者的前瞻性病例对照研究中, Berbari 等发现接受抗生素预防的患者 PJI 发生率没有显著降低^[5]。在一项大型回顾性队列研究中, Kao 等找到 57 066 例在 TJA 后接受牙科治疗的患者, 并将该队列与接受过 TJA 并未接受过牙科手术的患者相匹配。作者发现两组之间的 PJI 发生率没有显著差异, 而且, 接受抗生素预防的患者和未接受抗生素治疗的患者 PJI 的发生率没有差异^[6]。考虑到这些证据, 目前没有证据表明常规抗生素可用于接受牙科手术患者的 PJI 预防。

泌尿生殖道手术

包括经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)、膀胱镜检查、尿道扩张、输尿管支架植入术和经直肠前列腺活检等在内的泌尿生殖道手术已被证实与一过性菌血症相关^[7-13], 存在通过血行性播散导致 PJI 的理论风险, 然而相关的临床证据是有限的。有一些病例报告记录了 TURP 后继发 PJI^[14,15]。在一项前瞻性病例对照研究中, Gupta 等发现接受泌尿系统手术的患

者 PJI 风险没有增加。他们还指出, 预防性抗生素并没有降低 PJI 的发生率, 但应该注意的是, 病例组和对照组中都有小部分患者接受了预防性抗生素用药(分别为 1% 和 2%)^[16]。

胃肠道手术

胃肠道内镜检查、结肠镜检查 and 乙状结肠镜检查等胃肠道手术已被证实可产生一过性菌血症^[17-19], 最常见于免疫功能低下的患者中^[20,21]。有几项小规模研究和病例报告显示, 在侵入性胃肠道手术与患者发生 PJI 之间存在相关性^[22-25]。目前, 只有一项单中心病例对照研究显示食管-胃-十二指肠镜活检增加发生 PJI 的风险(OR 4.95% CI 1.5~10)^[26]。在这种情况下高风险患者可能需要使用预防性抗生素, 但需要进一步研究以确定是否所有接受侵入性胃肠道手术的患者都需要预防性应用抗生素, 以及它们的使用是否会成功降低 PJI 的风险。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Watters W, Rethman MP, Hanson NB, Abt E, Anderson PA, Carroll KC, et al. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013; 21: 180 - 189. doi: 10.5435/JAAOS-21-03-180.
- [2] Mougeot FK, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections; tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 430 - 435. doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.009.
- [3] Rademacher WM, Walenkamp GH, Moojen DJ, Hendriks JG,

- Goedendorp TA, Rozema FR. Antibiotic prophylaxis is not indicated prior to dental procedures for prevention of periprosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2017; 88: 568 - 574. doi: 10.1080/17453674.2017.1340041.
- [4] Skaar DD, O'Connor H, Hodges JS, Michalowicz BS. Dental procedures and subsequent prosthetic joint infections: findings from the Medicare current beneficiary survey. *J Am Dent Assoc*. 2011; 142: 1343 - 1351.
- [5] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 8 - 16. doi: 10.1086/648676.
- [6] Kao FC, Hsu YC, Chen WH, Lin JN, Lo YY, Tu YK. Prosthetic joint infection following invasive dental procedures and antibiotic prophylaxis in patients with hip or knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 154 - 161. doi: 10.1017/ice.2016.248.
- [7] Sullivan NM, Sutter VL, Carter WT, Attebery HR, Finegold SM. Bacteremia after genitourinary tract manipulation: bacteriological aspects and evaluation of various blood culture systems. *Appl Microbiol*. 1972; 23: 1101 - 1106.
- [8] Breslin JA, Turner BI, Faber RB, Rhamy RK. Anaerobic infection as a consequence of transrectal prostatic biopsy. *J Urol*. 1978; 120: 502 - 503.
- [9] Edson RS, Van Scoy RE, Leary FJ. Gram-negative bacteremia after transrectal needle biopsy of the prostate. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 489 - 491.
- [10] Gross M, Winkler H, Pitlik S, Weinberger M. Unexpected candidemia complicating ureteroscopy and urinary stenting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 583 - 586.
- [11] Hedelin H, Claesson BE, Wilpart A. Febrile reactions after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: a retrospective study. *Scand J Urol Nephrol*. 2011; 45: 393 - 396. doi: 10.3109/00365599.2011.590996.
- [12] Thompson PM, Pryor JP, Williams JP, Evers DE, Dulake C, Scully MF, et al. The problem of infection after prostatic biopsy: the case for the transperineal approach. *Br J Urol*. 1982; 54: 736 - 740.
- [13] Thompson PM, Talbot RW, Packham DA, Dulake C. Transrectal biopsy of the prostate and bacteraemia. *Br J Surg*. 1980; 67: 127 - 128.
- [14] Pepke W, Lehner B, Bckeredjian-Ding I, Egermann M. Haematogenous infection of a total knee arthroplasty with *Klebsiella pneumoniae*. *BMJ Case Rep*. 2013; 2013. doi: 10.1136/bcr-2013-008588.
- [15] Dabasia H, Kokkinakis M, El-Guindi M. Haematogenous infection of a resurfacing hip replacement after transurethral resection of the prostate. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 820 - 821. doi: 10.1302/0301-620X.91B6.22459.
- [16] Gupta A, Osmon DR, Hanssen AD, Lightner DJ, Wilson WR, Steckelberg JM, et al. Genitourinary procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2: ofv097. doi: 10.1093/ofid/ofv097.
- [17] LeFrock JL, Ellis CA, Turchik JB, Weinstein L. Transient bacteremia associated with sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 1973; 289: 467 - 469. doi: 10.1056/NEJM197308302890908.
- [18] Botoman VA, Surawicz CM. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 1986; 32: 342 - 346.
- [19] Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: part I, endogenous infections. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 546 - 556. doi: 10.1067/mgc.2003.139.
- [20] Norfleet RG, Mulholland DD, Mitchell PD, Philo J, Walters EW. Does bacteremia follow colonoscopy? *Gastroenterology*. 1976; 70: 20 - 21.
- [21] Coughlin GP, Butler RN, Alp MH, Grant AK. Colonoscopy and bacteraemia. *Gut*. 1977; 18: 678 - 679.
- [22] Cornelius LK, Reddix RN, Carpenter JL. Periprosthetic knee joint infection following colonoscopy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85 - A: 2434 - 2436.
- [23] Schlaeffer F, Riesenberk K, Mikolich D, Sikuler E, Niv Y. Serious bacterial infections after endoscopic procedures. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 572 - 574.
- [24] Weiler PJ. Late infection of a bipolar prosthesis following endoscopy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 1129 - 1130.
- [25] Vanderhooft JE, Robinson RP. Late infection of a bipolar prosthesis following endoscopy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 744 - 746.
- [26] Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR, et al. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. *Acta Orthop*. 2013; 84: 82 - 86. doi: 10.3109/17453674.2013.769079.

Ronald Huang, James J. Purtill, I. Remzi Tozun

问题 4: 不同类型的预防静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)药物是否影响骨科术后患者发生 SSI/PJI 的风险?

建议: 是的。在大多数评估接受 TJA 的患者进行 VTE 预防的研究中,阿司匹林导致的 SSI 或感染风险低于其他抗凝药(如维生素 K 拮抗剂、肝素类产品、Xa 因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂)。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 80%;反对: 10%;弃权: 10%。绝对多数,强烈共识。

阐释

VTE 预防性用药在骨科手术(特别是 TJA)的患者中的利弊仍然存在争议。目前的美国胸科医师学会(Academy College of Chest Physicians, ACCP)指南建议与 AAOS 的 VTE 预防指南达成一致,建议进行药物预防而不是不预防,但不支持或反对任何特定的药物^[1]。2012 年 ACCP 指南还指出对所有无高出血风险的患者进行药物预防,但未指定药物^[2,3]。目前常用的 TJA 预防药物包括阿司匹林、维生素 K 拮抗剂(即华法林)、肝素(包括 LMWH,即依诺肝素或达肝素),直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulant, DOAC,即利伐沙班或阿哌沙班)和直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitor, DTI,即达比加群)^[4]。

伤口渗液、出血和血肿形成与 PJI 发生有关^[5,6]。因

此,血栓形成风险和抗凝后出血风险的平衡在术后 VTE 预防中变得至关重要。使用 PubMed 和 Cochrane 系统评价数据库进行文献检索,搜索医学主题词(MeSH)“静脉血栓栓塞”“预防”“关节成形术”和“感染”。根据标题和摘要确定与 VTE 和关节成形术有关的文献。如果研究的结局变量是 PJI 或 SSI,则对其进行审阅后纳入最终分析。

LMWH

因为医学文献中大量数据支持 LMWH 抗凝的有效性和安全性,2012 年 ACCP 指南建议使用 LMWH 进行术后 VTE 预防^[7]。然而在骨科文献中,关于 TJA 后使用抗凝剂的并发症发生率存在争议。最近骨科文献中的多项研究表明,TJA 后应用 LMWH 可能导致 SSI/PJI 和伤口并发症增加。Kulshrestha 等^[8]将初次 TKA 的患者随机

分入常规 LMWH 预防血栓组,或分入按照 ASA 评分危险分层判定为高风险患者后选择性使用 LMWH 组。他们发现,与选择性使用 LMWH 组相比,常规 LMWH 组的伤口并发症风险几乎是其 8 倍。Patel 等^[6]发现 LMWH 组与 ASA 和华法林组相比,LMWH 是初次 TJA 后伤口持续渗液的独立危险因素。来自全球骨科登记中心(Global Orthopaedic Registry, GLORY)的一项前瞻性队列研究显示,接受 LMWH 预防性给药的 1 561 名患者的 SSI 发生率(1.6%)明显高于接受治疗性华法林用药(无论是否采用桥接治疗)的 2 194 名患者的 SSI 发生率(0.6%)^[9]。Burnett 等^[10]研究了 290 例 TJA 术后接受 LMWH 治疗 10 天的患者,其中 3.4% 因为伤口并发症需要进入手术室清创。然而,包括 RECORD 1~4 RCT 在内的多项其他研究发现,接受利伐沙班或依诺肝素治疗的 TJA 患者的 SSI/PJI 发生率无差异^[11-14]。

Xa 因子抑制剂

目前文献中关于 TJA 患者应用 Xa 因子抑制剂与应用其他药物预防 VTE 相比的 SSI 和 PJI 发生率的结论仍存在争议。最近两项随机对照试验的 meta 分析发现应用利伐沙班和应用依诺肝素治疗的 TJA 患者 SSI/PJI 发生率无差异^[11,15]。多项其他回顾性研究也发现应用利伐沙班和应用依诺肝素的患者 PJI 和浅表伤口感染率相似^[7,16-17]。Agaba 等^[18]对 2007~2016 年期间全国医疗保健数据库应用单一药物预防 VTE 的 25 966 例 THA 的患者进行了回顾性研究。2.12% 的患者应用阿司匹林,26.15% 应用依诺肝素,46.25% 应用华法林,1.3% 应用阿哌沙班,3.37% 应用磺达肝素,20.81% 应用利伐沙班。他们发现应用利伐沙班的患者 PJI 风险最低^[18]。然而,其他多项研究还发现,与依诺肝素相比,TJA 患者使用利伐沙班后需要再次手术的早期 SSI 风险增加^[19,20]。

直接凝血酶抑制剂

关于直接凝血酶抑制剂的证据仍不清楚。多项研究发现,TJA 后使用达比加群导致伤口渗液时间延长,SSI/PJI 风险增加。Gill 等^[21]发现 TJA 后使用达比加群预防血栓的患者伤口感染再手术率为 7%,而住院时应用达肝素和出院后使用阿司匹林的患者伤口感染再手术率为 1%。Aquilina 等^[22]前瞻性研究了 110 名接受 TJA 治疗的患者队列,发现使用达比加群的患者伤口渗液平均为 6.6 天,而阿司匹林组为 3.4 天。其他研究还发现应用达比加群预防血栓的患者与阿哌沙班、依诺肝素和阿司匹林相比,伤口渗液时间更长^[23,24]。Bloch 等^[24]发现 TJA 术后使用达比加群预防血栓的患者伤口渗液率为 20%,而住院时应用 LMWH 出院后使用阿司匹林的患者伤口渗液率为 5%。然而,RE-NOVATE 研究(临床试验:“达比加群酯 vs. 依诺肝素预防 THA 后的 VTE”)和 RE-NOVATE 2 研究比较

了 THA 术后达比加群与依诺肝素预防血栓的疗效,发现两者的伤口感染率无差异^[25]。

华法林

许多最近的研究表明,应用华法林预防 VTE 的 TJA 患者的 SSI/PJI 发生率明显高于应用阿司匹林预防方案的患者。Sachs 等^[26]研究了未经任何药物预防治疗的 785 例患者,与术后使用华法林治疗的 957 例患者相比,发现 VTE 发生率相似,但华法林组感染率增加 1 倍(0.6% vs. 0.3%)。Huang 等^[27]进行了一项单中心回顾性队列研究,25 372 名 TJA 患者应用华法林并调整剂量至国际标准化比率(international normalized ratio, INR)达到 1.8~2.0,与使用阿司匹林进行 VTE 预防的 4 898 名 TJA 患者相比,发现华法林组术后 90 天 PJI 率为 1.28%,相比之下阿司匹林组的这一比例为 0.22%。其他研究还发现,与初次 TJA 后使用阿司匹林相比,华法林组的伤口渗液时间延长及 PJI 发生率显著升高^[28-30]。但是,Deirmengian 等^[31]发现阿司匹林组与华法林组 TJA 术后 90 天 SSI 率无差异,但阿司匹林对 VTE 预防更有效。文献中将华法林与其他抗凝药物进行比较的结果更加不确定。如上所述,Wang 等^[9]研究了从 GLORY 纳入的初次 TJA 患者,发现应用华法林预防的患者与依诺肝素相比,表面和深部感染率明显降低。Cafri 等^[32]统计来自 Kaiser Permanente 人工关节置换登记系统的 30 499 名患者队列,发现应用阿司匹林 325 mg 每日 1 次、磺达肝素 2.5 mg 每日 1 次、LMWH 30 mg 每日 2 次或 40 mg 每日 1 次及华法林(治疗目标: INR 1.5~3.0)的患者,术后 90 天 SSI 发生率无显著差异。

阿司匹林

如上所述,许多研究表明,与华法林预防相比,阿司匹林组预防血栓的 SSI/PJI 发生率较低。其他研究还表明阿司匹林组与其他抗凝剂相比感染和伤口并发症发生率较低。Kulshrestha 等^[8]将 TKA 术后患者随机分为 450 例使用 40 mg 依诺肝素每日 1 次常规抗凝治疗组,另一组 450 例患者按照危险分层能够处理,低风险患者应用阿司匹林,高危患者应用依诺肝素。在应用依诺肝素治疗的患者中,伤口并发症的数量几乎是其他组的 8 倍。Garfinkel 等^[33]发现与阿司匹林组相比,利伐沙班的出血和伤口并发症发生率明显更高。

结论

特定的抗凝药物对术后 SSI 和 PJI 的影响尚不明确。应用阿司匹林预防血栓的 SSI/PJI 发生率似乎低于其他抗凝治疗。尽管如此,极少有 I 级证据的研究比较不同 VTE 预防模式之间 SSI/PJI 风险的差异。虽然已经进行了许多随机对照研究来评估各种药物制剂在预防 VTE 中的作用及其对其他主要并发症(如出血和死亡)的影

响,但这些研究在他们的治疗组中很少报道 SSI 和 PJI 的发生率。此外,SSI 和 PJI 的定义在各研究中并不一致,因此很难对他们的感染率进行比较。最后,还需要进一步研究不同药物的不同给药剂量对 SSI/PJI 发生率的影响。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Mont M, Jacobs J, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ Jr, Watters WC 3rd, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P; AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Ortho Surg.* 2011; 19: 768 - 776.
- [2] Lieberman JR. American college of chest physicians evidence-based guidelines for venous thromboembolic prophylaxis: the guideline wars are over. *J Am Acad Orthop Surg.* 2012; 20: 333 - 335. doi: 10.5435/JAAOS-20-06-333.
- [3] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141. doi: 10.1378/chest.11-2404.
- [4] Lieberman JR, Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: 789 - 798. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00760.
- [5] Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty.* 2007; 22: 24 - 28. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.007.
- [6] Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 33 - 38. doi: 10.2106/JBJS.F.00163.
- [7] Sindali K, Rose B, Soueid H, Jeer P, Saran D, Shrivastava R. Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013; 23: 481 - 486. doi: 10.1007/s00590 - 012 - 0987 - y.
- [8] Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: Routine anticoagulation vs risk screening approach — a randomized study. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1868 - 1873. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.025.
- [9] Wang Z, Anderson FA, Ward M, Bhattacharyya T. Surgical site infections and other postoperative complications following prophylactic anticoagulation in total joint arthroplasty. *PLoS One.* 2014; 9: 1 - 7. doi: 10.1371/journal.pone.0091755.
- [10] Burnett RS, Clohisey JC, Wright RW, McDonald DJ, Shively RA, Givens SA, et al. Failure of the american college of chest physicians - 1A protocol for Lovenox in clinical outcomes for thromboembolic prophylaxis. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 317 - 324. doi: 10.1016/j.arth.2007.01.007.
- [11] Lassen MR, Gent M, Kakkar AK, Eriksson BI, Homering M, Berkowitz SD, et al. The effects of rivaroxaban on the complications of surgery after total hip or knee replacement: results from the RECORD programme. *Bone Joint J.* 2012; 94 - B: 1573 - 1578. doi: 10.1302/0301 - 620X.94B11.28955.
- [12] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman M V., Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2765 - 2775. doi: 10.1056/NEJMoa0800374.
- [13] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 31 - 39. doi: 10.1016/S0140 - 6736(08)60880 - 6.
- [14] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009; 373: 1673 - 1680. doi: 10.1016/S0140 - 6736(09)60734 - 0.
- [15] Ning GZ, Kan SL, Chen LX, Shanguan L, Feng SQ, Zhou Y. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016; 6: 23726. doi: 10.1038/srep23726.
- [16] Wang JW, Yen SH, Kuo FC, Lin PC. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: a comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed J.* 2014; 37: 199. doi: 10.4103/2319 - 4170.125627.
- [17] Charters MA, Frisch NB, Wessell NM, Dobson C, Les CM, Silverton CD. Rivaroxaban versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis after hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1277 - 1280. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.009.
- [18] Agaba P, Kildow BJ, Dhotar H, Seyler TM, Bolognesi M. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors. *J Orthop.* 2017; 14: 537 - 543. doi: 10.1016/j.jor.2017.08.002.
- [19] Brimmo O, Glenn M, Klika AK, Murray TG, Molloy RM, Higuera CA. Rivaroxaban use for thrombosis prophylaxis is associated with early periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1295 - 1298. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.027.
- [20] Chahal G, Saithna A, Brewster M, Gilbody J, Lever S, Khan W, et al. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2013; 15: 1 - 10. doi: 10.5604/15093492.1045953.
- [21] Gill SK, Theodorides A, Smith N, Maguire E, Whitehouse SL, Rigby MC, et al. Wound problems following hip arthroplasty before and after the introduction of a direct thrombin inhibitor for thromboprophylaxis. *HIP Int.* 2011; 21: 678 - 683. doi: 10.5301/HIP.2011.8842.
- [22] Aquilina AL, Brunton LR, Whitehouse MR, Sullivan N, Blom AW. Direct thrombin inhibitor (DTI) vs. aspirin in primary total hip and knee replacement using wound ooze as the primary outcome measure. A prospective cohort study. *HIP Int.* 2012; 22: 22 - 27. doi: 10.5301/HIP.2012.9058.
- [23] Mayer A, Schuster P, Fink B. A comparison of apixaban and dabigatran etexilate for thromboprophylaxis following hip and knee replacement surgery. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137: 797 - 803. doi: 10.1007/s00402 - 017 - 2697 - 8.
- [24] Bloch B V., Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96 B: 122 - 126. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B1.31569.
- [25] Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Clemens A, Hantel S, Feuring M, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for venous thromboembolism prevention after total hip arthroplasty: pooled analysis of two phase 3 randomized trials. *Thromb J.* 2015; 13: 36. doi: 10.1186/s12959 - 015 - 0067 - 8.
- [26] Sachs RA, Smith JH, Kuncy M, Paxton L. Does anticoagulation do more harm than good? A comparison of patients treated without prophylaxis and patients treated with low-dose warfarin after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 389 - 395. doi: 10.1016/S0883 - 5403(03)00071 - 8.
- [27] Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin is as effective as and safer than warfarin for patients at higher risk of venous thromboembolism undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 83 - 86. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.074.
- [28] McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 187 - 192. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.001.
- [29] Simpson PM, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 320 - 324. doi: 10.1016/j.arth.2012.11.003.
- [30] Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of aspirin as a prophylaxis agent against venous thromboembolism results in lower incidence of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 39 - 41. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.001.
- [31] Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin can be used as prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after revision hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2237 - 2240. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.031.
- [32] Cafri G, Paxton EW, Chen Y, Cheetham CT, Gould MK, Sluggett J, et al. Comparative effectiveness and safety of drug prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3524 - 3528. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.042.
- [33] Garfinkel JH, Gladnick BP, Roland N, Romness DW. Increased incidence of bleeding and wound complications with factor-xa inhibitors after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 33: 533 - 536. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.039.

1.20 医院环境

Jose Luque, Wadih Y. Matar, Alexus M. Cooper, C. Lowry Barnes

问题 1: 择期 TJA 术前的住院时间延长是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 是的。增加手术前住院天数与 SSI/PJI 风险提高相关。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 2%; 齐全: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

以往各种外科学科的研究文献中都指出, 延长术前住院时间会增加 SSI 风险^[1-7]。这些发现可能与已知的增加 SSI 风险的合并症相混淆, 这些合并症需要在外科干预前入院接受治疗^[5]。考虑到这一点, 还必须认识到在医疗环境中存在接触性致病微生物及其定植的风险^[6,8]。

对于 TJA 择期手术前住院天数延长的具体天数, 并没有共识。不同的研究中, 研究了不同的术前住院天数: 当日手术^[9-11]; 入院几天后手术(超过 2 天、3 天、超过 3 天、超过 4 天); 中等长度的等待时间; 不确定的时间^[1,12-17]。他们一致认为术前住院时间长度与 SSI 或 PJI 风险增加呈正相关。在一项病例对照研究中, Lee 等研究了骨科高龄患者 SSI 的危险因素, 二元分析结果表明, 手术当天入院与 SSI 风险降低相关($OR\ 0.42, 95\%CI\ 0.24\sim 0.74, P=0.002$)^[9]。同一研究小组进行的多变量分析发现, 住院(包括疗养院、康复机构或其他医院)是 SSI 的唯一独立预测因子($OR\ 4.35, 95\%CI\ 1.64\sim 11.11, P=0.003$)^[9]。此外, Maoz 等对 3 672 例初次髋关节置换术病例进行了一系列研究, 通过多变量分析, 结果显示非入院当日手术是 PJI 的重要危险因素($OR\ 4.16, 95\%CI\ 1.44\sim 12.02, P=0.008$)^[10]。一项脊柱外科手术感染的研究表明, 感染患者术前往院时间较非感染患者长(平均分别为 2.4 天和 0.9 天, $P=0.002$)^[12]。术前往院天数超过 3 天的 THA 患者 SSI/PJI 风险增加($OR\ 1.81, 95\%CI\ 1.15\sim 2.84, P=0.03$)^[4,13,15]。建议尽可能缩短术前住院天数, 以减少 SSI/PJI 风险^[7,18,19]。建议患者在接受诸如 THA 等手术时避免在手术当日之前入院^[11], 因为术前住院天数的延长是 SSI 显著的独立危险因素^[20]。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Westberg M, Snorrason F, Frihagen F. Preoperative waiting time increased the risk of periprosthetic infection in patients with femoral neck fracture. *Acta Orthop*. 2013; 84: 124 - 129. doi: 10.3109/17453674.2013.775044.
- [2] Tariq A, Ali H, Zafar F, Sial AA, Hameed K, Rizvi M, et al. Assessment of predictor variables and clinical consequences associated

- with surgical site infection in tertiary care setting, Karachi, Pakistan. *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31: 269 - 275.
- [3] Stanic S, Bojanic J, Grubor P, Mijovic B, Maric V. Examination of risk factors for the development of surgical site infections. *Mater Sociomed*. 2017; 29: 134 - 137. doi: 10.5455/msm.2017.29.134 - 137.
- [4] Pereira HO, Rezende EM, Couto BR. Length of preoperative hospital stay: a risk factor for reducing surgical infection in femoral fracture cases. *Rev Bras Ortop*. 2015; 50: 638 - 646. doi: 10.1016/j.rbo.2015.09.006.
- [5] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for disease control and prevention (CDC) hospital infection control practices advisory committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97 - 132; quiz 133 - 134; discussion 96.
- [6] Isik O, Kaya E, Dundar HZ, Sarkut P. Surgical site infection; re-assessment of the risk factors. *Chirurgia (Bucur)*. 2015; 110: 457 - 461.
- [7] deFreitas DJ, Kasirajan K, Ricotta JJ, Veeraswamy RK, Corriere MA. Preoperative inpatient hospitalization and risk of perioperative infection following elective vascular procedures. *Ann Vasc Surg*. 2012; 26: 46 - 54. doi: 10.1016/j.avsg.2011.08.008.
- [8] Ercole FF, Franco LM, Macieira TG, Wenceslau LC, de Resende HI, Chianca TC. Risk of surgical site infection in patients undergoing orthopedic surgery. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011; 19: 1362 - 1368.
- [9] Lee J, Singletary R, Schmader K, Anderson DJ, Bolognesi M, Kaye KS. Surgical site infection in the elderly following orthopedic surgery. Risk factors and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 1705 - 1712. doi: 10.2106/JBJS.E.01156.
- [10] Maoz G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, et al. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 453 - 459. doi: 10.1007/s11999-014-3780-x.
- [11] Triantafyllopoulos G, Stundner O, Memsoudis S, Poultsides LA. Patient, surgery, and hospital related risk factors for surgical site infections following total hip arthroplasty. *ScientificWorldJournal*. 2015; 2015: 979560. doi: 10.1155/2015/979560.
- [12] Olsen MA, Mayfield J, Laurysen C, Polish LB, Jones M, Vest J, et al. Risk factors for surgical site infection in spinal surgery. *J Neurosurg*. 2003; 98: 149 - 155.
- [13] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 844 - 850. doi: 10.1302/0301 - 620X.87B6.15121.
- [14] de Boer AS, Mintjes-de Groot AJ, Severijnen AJ, van den Berg JM, van Pelt W. Risk assessment for surgical-site infections in orthopedic patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 402 - 407. doi: 10.1086/501640.
- [15] de Boer AS, Geubbels EL, Wille J, Mintjes-de Groot AJ. Risk assessment for surgical site infections following total hip and total knee prostheses. *J Chemother*. 2001; 13 Spec No 1: 42 - 47. doi: 10.1179/joc.2001.13.Supplement-2.42.
- [16] González-Vélez AE, Díaz-Agero Pérez C, Robustillo-Rodela A, Monge-Jodrá V. Incidence and associated factors of surgical site infections after hip arthroplasty. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*. 2011; 55: 270 - 276. doi: 10.1016/S1988 - 8856(11)70318 - 2.
- [17] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Med Mal Infect*. 2010; 40: 185 - 211. doi: 10.1016/j.medmal.2009.12.009.
- [18] Garner BH, Anderson DJ. Surgical site infections; an update. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30: 909 - 929. doi: 10.1016/j.idc.2016.07.010.
- [19] Chuluyán JC, Vila A, Chattás AL, Montero M, Pensotti C, Tosello C, et al. [Recommendations for prevention of surgical site infection

in adult elective arthroplasty]. *Medicina (B Aires)*. 2017; 77: 143 - 157.

[20] Blam OG, Vaccaro AR, Vanichkachorn JS, Albert TJ, Hilibrand AS,

Minnich JM, et al. Risk factors for surgical site infection in the patient with spinal injury. *Spine*. 2003; 28: 1475 - 1480. doi: 10.1097/01.BRS.0000067109.23914.0A.

Ashok Rajgopal, Shrinand Vaidya, Om Wakde, Inayat Panda, Jitesh Manghwani

问题 2: 将感染患者安置在独立病房是否会降低接受骨科手术的其他患者 SSI/PJI 的风险?

建议: 有证据表明,在独立病房对 MRSA 携带者或感染者进行隔离,并遵守隔离规程,可降低医院获得性感染的发生率。患者隔离和接触后的预防措施也在控制其他多重耐药微生物引起的暴发方面发挥关键作用(如 VRE、大肠埃希菌、克雷伯菌、不动杆菌、假单胞菌等)。将有活动性感染的骨科患者放置在独立房间是否对其他患者的 PJI 发生率产生影响,这一问题尚未得到研究。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 88%;反对: 5%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

SSI 是骨科手术的严重并发症之一,它增加了患者的患病率、病死率和治疗费用,使医疗系统不堪重负。大约 50% 的 SSI 可以通过以下基于循证医学的策略得以预防^[1]。金黄色葡萄球菌是骨科 SSI 中最常见的致病菌,占各系列病例的 30%~40%^[2-4]。更重要的是,MRSA 发病率的上升是一个值得关注的问题。据报道,在某些骨科手术中,MRSA 导致的 SSI 的发病率高达 10%~35%^[2,5,6]。有许多针对 SSI 的预防策略被推荐,包括:术前手卫生、手术部位的准备、围术期预防性使用抗生素以及对某些高耐药微生物(尤其是 MRSA)的多模式干预^[7,8]。这些多模式干预,也称为“bundles”,包括术前筛查患者、隔离携带者、接触预防、消灭致病菌和抗生素的司法使用。已经证明“bundles”可以非常有效地降低携带者引起的传播和耐药菌(尤其是 MRSA)引起的 SSI^[9],以及预防其他多重耐药菌(multi-drug resistant organisms, MDRO),如 VRE 和超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)的暴发产生大肠埃希菌、克雷伯氏菌、Acanitobacter 等生物^[10],并且可以预防其他 MDRO 的暴发,如:产 VRE 和 ESBL 微生物(大肠埃希菌、克雷伯菌、鲍曼不动杆菌等)^[10]。在一项为期 18 个月,在瑞士一家教学医院多专业外科病房的研究中,对 MRSA 感染实施了控制措施,结果导致医院内 MRSA 总感染率极低,为 0.77%(21 754 例患者中 169 例感染)^[11]。

医院内感染的传播发生在患者之间,也可以通过医护人员传播、接触污染表面和空气传播。隔离措施对中断这种传播至关重要。在本综述中,探讨了隔离活动性感染或携带高度耐药菌的患者对其他患者发生 SSI/PJI 的影响。

首先,重要的是要了解这些高危致病菌的定植是否增加了日后 SSI/PJI 的发生。一些研究^[12-14]得出结论:金黄色葡萄球菌和 MRSA 的定植是骨科手术后发生 SSI 的重要危险因素。在最近一项纳入 4 148 名接受骨

科手术的患者的研究中,Nakamura 等^[2]发现,鼻腔鼻内携带金黄色葡萄球菌的患者 SSI 发生率(1.16%)明显高于非携带者(0.39%)。Levy 等^[14]的一项系统评价纳入了 5 项研究,结果表明,金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)通过鼻腔传播是骨科 SSI 的主要危险因素。虽然对于金黄色葡萄球菌和 MRSA 感染来说确实如此,但 SSI 与其他多重耐药微生物的因果关系尚不清楚。这些微生物定植菌株和引起感染暴发的细菌对于导致 SSI 及其他医院获得性感染(hospital-acquired infection, HAI)方面的致病性不同^[15]。

其次,是确定单间隔离患者在降低继发性 SSI/PJI 风险方面的有效性。由于隔离策略同时还包括筛查/监测技术的实施,以及手卫生和接触预防措施(如使用单独的隔离衣、手套等),因此很难单独确定隔离的作用。

我们进行了全面的文献检索,以评估隔离感染/定植患者的作用以及 SSI 在骨科手术患者中的发生率。这些研究大多与 MRSA 有关,涉及对控制 MRSA 的多种干预措施(包括监测、接触隔离、杀菌和预防性抗生素)。在 24 项研究中,15 项关于金黄色葡萄球菌/MRSA 监测和杀灭有效性的研究被排除在外,因为这些研究没有特别提及“患者隔离”。在阅读了选定的研究后,我们选取了 9 项研究^[9,16-23]进行文献综述,这些研究都提供了确凿的证据,证明多模式干预在降低 MRSA 引起的 SSI 方面是有效的。综合分析这些研究的数据,MRSA 控制措施(包括隔离)使 SSI 发生率从 1.14%(199/17 457)降至 0.38%(128/33 328)。Sankar 等进行了另一项前瞻性干预性研究^[24],他们对即将接受 THA 或 TKA 的患者入院前进行 MRSA 筛查。阳性患者接受局部杀菌治疗,并推迟入院,直到 3 个身体部位连续 3 次拭子实验结果阴性。应用该方案后,他们发现医疗相关感染的总发病率和平均住院时间均显著降低,前者从 8.5%降至 3.5%,后者从 10.43 天降至 9.47 天。在 WHO 最新的 SSI 预防指南中,强烈建议鼻

内携带金黄色葡萄球菌的骨科手术患者应在鼻腔内使用 2% 的莫匹罗星软膏进行杀菌处理,同时使用或不使用葡萄糖酸氯己定沐浴露^[7]。类似地,Kock 等^[25]在一篇关于 MRSA 引起的医疗相关感染的预防措施的系統评价中指出,对于正在接受骨科手术的金黄色葡萄球菌携带者,应考虑使用基于莫匹罗星的杀菌治疗。

为达到最佳效果,这些隔离措施应与手卫生、医院工作人员教育和合理使用抗生素一起实施。事实上,在 Spence 等的一项前瞻性研究中^[26],所有患者都住在单人病房,并遵循良好的手卫生习惯,研究发现:对于无症状 MRSA 携带者采取额外的“接触预防措施”,对医院获得性 MRSA 感染率没有影响,并且相对昂贵。

许多国家已经制定了严格的指导方针作为全国政策的一部分,以降低 HAI 的发生率,特别是由 MRSA 等耐药菌引起的 HAI。荷兰、比利时、德国和瑞典等国家实施了“搜索和销毁”政策,用于控制和维持 MRSA 流行性的低水平,这包括 MRSA 入院患者的筛查、MRSA 阳性患者的接触隔离和单人房、预先隔离和筛查高风险患者、杀菌和后续筛查、医护人员筛查和停工(直到污染被去除为止)^[27]。同样,据报道,在 MRSA 高度流行的地区实施“搜索和隔离”措施,可使从每 1 000 例患者中的 MRSA 菌血症患者由 0.64 例显著降低到 0.30 例^[28]。

主动监测培养(active surveillance cultures, ASC)被用于检测感染和细菌定植的患者,它要求:无论患者是否表现出感染的迹象或症状,均需要对所有患者进行普遍筛查。这一措施已被证明可有效控制 MRSA 和 VRE 的传播^[29]。然而,感染控制和流行病学专业协会(Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, APIC)和 SHEA 不支持立法授权使用 ASC^[30]。与普遍筛查相比,基于患者风险因素的“靶向监测”几乎同样有效且更具成本效益^[31]。MRSA 定植的各种风险因素包括:既往住院或手术、喹诺酮类或头孢菌素使用史、高龄、透析、潜在慢性疾病、长期居住在护理机构、湿疹或牛皮癣、濫交或监狱病史、压疮和静脉注射药物濫用^[32]。

尽管已经有大量关于 MRSA 的文献,但很少有针对感染其他多重耐药菌患者进行隔离在预防 SSI 中的作用的研究,如 VRE、ESBL、多药耐药性鲍曼不动杆菌和假单胞菌等。相对于普通病房而言,这些生物在 ICU 环境中变得越来越重要。事实证明,接触预防措施和患者隔离是暴发期间采取的控制措施的基石^[33],但是,将隔离这些多重耐药微生物的携带者作为常规措施,在预防 SSI 和其他 HAI 方面作用尚不清楚^[15]。鲍曼不动杆菌是近年来越来越重要的医院感染源,约占骨科手术后 SSI 的 20%^[3],并且可引起肺炎、脑膜炎、菌血症等其他 HAI^[34]。Gogou 等^[35]报道了一例多重耐药(耐碳青霉烯)鲍曼不动杆菌在骨科病房院感暴发,尽管采取了严格的控制措施,但在 2 年内报道了 29 例,最终该科室被搬迁。本研究中指出,该微生物在牵引台、洗脸盆、吸引器管、导管等环境中生存能

力很强,难以根除。这些报道提醒人们,一旦查明此类多重耐药菌,应立即采取控制措施。根据美国医疗保健感染控制实践咨询委员会的指导原则,应遵循完整的接触预防措施(包括进入单个病房、穿着隔离衣和手套,并在与患者进行接触并后于离开病房前丢弃它们)防止多重耐药菌在暴发期间传播^[10]。避免过度拥挤与人员不足、常规环境清洁均可减少多重耐药菌的传播^[36-38]。虽然隔离策略在预防这些微生物暴发方面具有明确的作用,但其常规应用对减少骨科 SSI/PJI 的影响尚不明确。

在最近一项涉及 2 255 名关节置换术患者的研究中,Navalkele 等^[39]得出结论:近期呼吸道感染(手术前 30 天内)增加了 SSI 的风险。在另一项对 PJI 危险因素的系统评价和荟萃分析中,Zhu 等^[40]发现 UTI 与 PJI 风险之间没有显著的相关性。虽然接触隔离在多重耐药菌引起的泌尿系感染、呼吸道感染、皮肤感染等以外的感染中所起的作用尚不明确,但许多中心的普遍做法是将这类患者与其他择期骨科手术患者隔离开来。

提倡患者隔离的另一种策略是“护理圈”骨科中心的概念。这在英国得到了遵循,包括建立单独的病房,只有接受清洁择期骨科手术的患者才能住院,明确或疑似感染患者、多重耐药菌定植患者、慢性创伤或脓肿患者、胸部主动感染患者、肠道手术患者、入院时需要抗生素治疗的长期住院患者均被排除在外。我们发现 3 项研究(2 项前瞻性研究、1 项前瞻性和回顾性联合研究)实施了这种骨科病房“护理圈”策略^[21-23]。对这 3 项研究数据的综合分析表明,“护理圈”策略能够有效地将 SSI 比率从 1.31%(57/4 347)降低到 0.35%(32/9 230)。在英国的一项研究中,Barlow 等^[21]发现,针对接受下肢关节初次置换术的患者创建专门的关节置换术病房可以降低 SSI 的发生率,缩短平均住院时间。

尽管将患者安置在单间中对于感染控制来说具有优势,但无论是在 ICU 环境中还是在感染暴发情况下开展的研究,这一点均未得到证明^[41-45]。在 van de Glind 等^[46]的一篇文献综述中,作者未能发现单间病房与降低感染率之间的联系。各种研究都提到了隔离的负面影响,包括:焦虑、抑郁,以及对患者护理、安全和满意度的负面影响^[47-49]。然而,在 Chittick 等^[50]最近的一项前瞻性研究中,大多数接触隔离患者对隐私、安全及护理质量感到满意。

在一篇针对 MRSA 感染控制干预措施的成本效益的系统评价中,Farbman 等^[51]发现收入/支出比率中位数为 7.16,18 项研究中有 15 项显示有利的成本/效益比。在中度到高度流行的环境中,观察到更高的获益。

由于缺乏精心设计的研究,无法探究排除其余因素之外隔离措施对于预防 SSI 的单独作用,以及现有研究数据的异质性,无法对该问题进行系统的荟萃分析。尽管如此,有明确证据表明:隔离(以及其他干预措施)在预防 MRSA 导致的 SSI 方面具有有益作用。

(黄伟·译 曹力·审校)

参考文献:

- [1] Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 101 - 114. doi: 10.1086/657912.
- [2] Nakamura M, Shimakawa T, Nakano S, Chikawa T, Yoshioka S, Kashima M, et al. Screening for nasal carriage of staphylococcus aureus among patients scheduled to undergo orthopedic surgery: incidence of surgical site infection by nasal carriage. *J Orthop Sci*. 2017; 22: 778 - 782. doi: 10.1016/j.jos.2017.03.005.
- [3] Al-Mulhim FA, Baragbah MA, Sadat-Ali M, Alomran AS, Azam MQ. Prevalence of surgical site infection in orthopedic surgery: a 5-year analysis. *Int Surg*. 2014; 99: 264 - 268. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00251.1.
- [4] Maksimović J, Marković-Denić L, Bumbasirević M, Marinković J, Vlainac H. Surgical site infections in orthopedic patients: prospective cohort study. *Croat Med J*. 2008; 49: 58 - 65.
- [5] Lindeque B, Hartman Z, Noshchenko A, Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014; 37: 257 - 265. doi: 10.3928/01477447-20140401-08.
- [6] Koutsoumbelis S, Hughes AP, Girardi FP, Cammisia FP, Finerty EA, Nguyen JT, et al. Risk factors for postoperative infection following posterior lumbar instrumented arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1627 - 1633. doi: 10.2106/JBJS.J.00039.
- [7] Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: e276 - e287. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30398-X.
- [8] Uckay I, Hoffmeyer P, Lew D, Pittet D. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *J Hosp Infect*. 2013; 84: 5 - 12. doi: 10.1016/j.jhin.2012.12.014.
- [9] Kawamura H, Matsumoto K, Shigemitsu A, Orita M, Nakagawa A, Nozima S, et al. A bundle that includes active surveillance, contact precaution for carriers, and cefazolin-based antimicrobial prophylaxis prevents methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in clean orthopedic surgery. *Am J Infect Control*. 2016; 44: 210 - 214. doi: 10.1016/j.ajic.2015.09.014.
- [10] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*. 2007; 35: S165 - S193. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.006.
- [11] Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, Christenson J, Gervaz P, Bandiera-Clerc C, et al. Universal screening for methicillin-resistant staphylococcus aureus at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA*. 2008; 299: 1149 - 1157. doi: 10.1001/jama.299.10.1149.
- [12] Murphy E, Spencer SJ, Young D, Jones B, Blyth MJG. MRSA colonisation and subsequent risk of infection despite effective eradication in orthopaedic elective surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 548 - 551. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.24969.
- [13] Yano K, Minoda Y, Sakawa A, Kuwano Y, Kondo K, Fukushima W, et al. Positive nasal culture of methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) is a risk factor for surgical site infection in orthopedics. *Acta Orthop* 2009; 80: 486 - 490. doi: 10.3109/17453670903110675.
- [14] Levy PY, Ollivier M, Drancourt M, Raoult D, Argenson JN. Relation between nasal carriage of staphylococcus aureus and surgical site infection in orthopedic surgery: the role of nasal contamination. A systematic literature review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013; 99: 645 - 651. doi: 10.1016/j.otsr.2013.03.030.
- [15] Casewell MW, Desai N. Survival of multiply-resistant klebsiella aerogenes and other gram-negative bacilli on finger-tips. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 350 - 360.
- [16] Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant staphylococcus aureus in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1820 - 1826. doi: 10.2106/JBJS.1.01050.
- [17] Nixon M, Jackson B, Varghese P, Jenkins D, Taylor G. Methicillin-resistant staphylococcus aureus on orthopaedic wards: incidence, spread, mortality, cost and control. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 812 - 817. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17544.
- [18] Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, Cochran MK, Nobles DL, Rotondo MF. Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 981 - 986; discussion 986 - 988. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.025.
- [19] De Lucas-Villarrubia JC, Lopez-Franco M, Granizo JJ, De Lucas-Garcia JC, Gomez-Barrera E. Strategy to control methicillin-resistant staphylococcus aureus post-operative infection in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2004; 28: 16 - 20. doi: 10.1007/s00264-003-0460-y.
- [20] Sporer SM, Rogers T, Abella L. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococcus aureus screening and decolonization to reduce surgical site infection in elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 144 - 147. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.019.
- [21] Barlow D, Masud S, Rhee SJ, Ganapathi M, Andrews G. The effect of the creation of a ring-fenced orthopaedic ward on length of stay for elective arthroplasty patients. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2013; 11: 82 - 86. doi: 10.1016/j.surge.2012.03.001.
- [22] Biant LC, Teare EL, Williams WW, Tuite JD. Eradication of methicillin resistant staphylococcus aureus by "ring fencing" of elective orthopaedic beds. *BMJ*. 2004; 329: 149 - 151. doi: 10.1136/bmj.329.7458.149.
- [23] Kelly JC, O'Briain DE, Walls R, Lee SI, O'Rourke A, McCabe JP. The role of preoperative assessment and ringfencing of services in the control of methicillin resistant staphylococcus aureus infection in orthopaedic patients. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2012; 10: 75 - 79. doi: 10.1016/j.surge.2011.01.008.
- [24] Sankar B, Hopgood P, Bell KM. The role of MRSA screening in joint-replacement surgery. *Int Orthop*. 2005; 29: 160 - 163. doi: 10.1007/s00264-005-0649-3.
- [25] Kock R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Euro Surveill*. 2014; 19.
- [26] Spence MR, Dammel T, Courser S. Contact precautions for methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization: costly and unnecessary? *Am J Infect Control*. 2012; 40: 535 - 538. doi: 10.1016/j.ajic.2011.07.016.
- [27] Vos MC, Ott A, Verbrugh HA. Successful search-and-destroy policy for methicillin-resistant staphylococcus aureus in the Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 2034; author reply 2034 - 2035. doi: 10.1128/JCM.43.4.2034-2035.2005.
- [28] Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, et al. Trends in methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) bloodstream infections; effect of the MRSA "search and isolate" strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 127 - 133. doi: 10.1086/502515.
- [29] Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 362 - 386. doi: 10.1086/502213.
- [30] Weber SG, Huang SS, Oriola S, Huskins WC, Noskin GA, Harriman K, et al. Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci: Position statement from the Joint SHEA and APIC Task Force. *Am J Infect Control*. 2007; 35: 73 - 85. doi: 10.1016/j.ajic.2007.01.001.
- [31] Leonhardt KK, Yakusheva O, Phelan D, Reeths A, Hosterman T, Bonin D, et al. Clinical effectiveness and cost benefit of universal versus targeted methicillin-resistant Staphylococcus aureus screening upon admission in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32: 797 - 803. doi: 10.1086/660875.
- [32] Tacconelli E. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: source control and surveillance organization. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 7: 31 - 38. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03096.x.
- [33] Landelle C, Pagani L, Harbarth S. Is patient isolation the single most important measure to prevent the spread of multidrug-resistant pathogens? *Virulence*. 2013; 4: 163 - 171. doi: 10.4161/viru.22641.
- [34] Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1254 - 1263. doi: 10.1086/529198.
- [35] Gogou V, Meletis G, Tsitouras D. Control of a multi-drug-resistant acinetobacter baumannii outbreak after orthopedics department relocation. *Microorganisms*. 2013; 1: 158 - 161. doi: 10.3390/microorganisms1010158.
- [36] Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of enterobacter cloacae related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20: 598 - 603. doi: 10.1086/501677.
- [37] Clements A, Halton K, Graves N, Pettitt A, Morton A, Look D, et al. Overcrowding and understaffing in modern health-care systems: key determinants in methicillin-resistant staphylococcus aureus transmission. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 427 - 434. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70151-8.
- [38] Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1552 - 1560. doi: 10.1086/503845.
- [39] Navalkhe B, Krishna A, McKelvey G, Perov S, Sood K, Dakallah Y, et al. Recent respiratory tract infection and additional surgeries increase risk for surgical site infection in total joint arthroplasty: a retrospective analysis of 2255 patients. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: S101 - S102. doi: 10.1093/ofid/ofx163.087.
- [40] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2015; 89: 82 - 89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [41] Bracco D, Dubois M-J, Bouali R, Eggmann P. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant staphylococcus aureus in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 836 - 840. doi: 10.1007/s00134-007-0559-5.

- [42] Cheng VC, Tai JW, Chan WM, Lau EH, Chan JF, To KK, et al. Sequential introduction of single room isolation and hand hygiene campaign in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 263. doi: 10.1186/1471-2334-10-263.
- [43] Pennington H, Isles C. Should hospitals provide all patients with single rooms? *BMJ.* 2013; 347: f5695.
- [44] Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge DL. Infection acquisition following intensive care unit room privatization. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 32 - 38. doi: 10.1001/archinternmed.2010.469.
- [45] Hail CF, Newell P, Ford C, Whitley M, Cox J, Wallis M, et al. Compartmentalization of wards to cohort symptomatic patients at the beginning and end of norovirus outbreaks. *J Hosp Infect.* 2012; 82: 30 - 35. doi: 10.1016/j.jhin.2012.05.015.
- [46] van de Glind I, de Roode S, Goossens A. Do patients in hospitals benefit from single rooms? A literature review. *Health Policy Amst Neth.* 2007; 84: 153 - 161. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.06.002.
- [47] Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients; a systematic review. *J Hosp Infect.* 2010; 76: 97 - 102. doi: 10.1016/j.jhin.2010.04.027.
- [48] Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA.* 2003; 290: 1899 - 1905. doi: 10.1001/jama.290.14.1899.
- [49] Evans HL, Shaffer MM, Hughes MG, Smith RL, Chong TW, Raymond DP, et al. Contact isolation in surgical patients; a barrier to care? *Surgery.* 2003; 134: 180 - 188. doi: 10.1067/msy.2003.222.
- [50] Chittick P, Koppisetty S, Lombardo L, Vadavana A, Solanki A, Cumming K, et al. Assessing patient and caregiver understanding of and satisfaction with the use of contact isolation. *Am J Infect Control.* 2016; 44: 657 - 660. doi: 10.1016/j.ajic.2015.12.033.
- [51] Farbman L, Avni T, Rubinovitch B, Leibovici L, Paul M. Cost-benefit of infection control interventions targeting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals; systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E582 - E593. doi: 10.1111/1469-0691.12280.



2 诊 断

2.1 定义

Marjan Wouthuyzen-Bakker, Alex Soriano, Jeppe Lange

问题 1: 划分慢性和急性 PJI 的时间应定为多久(4 周、90 天……)?

建议 #1: 划分慢性和急性 PJI 的时间界限没有循证医学证据。感染的自然病程是从起始到发展成为慢性感染的连续的过程。患者手术方式的选择不能单纯根据症状持续时间或置入假体时间,应当同时考虑其他因素,如假体稳定性、是否存在窦道、病原菌的侵袭力和患者一般健康状况。很重要的一点是我们应当注意到,保留假体的手术在关节置换术后或症状持续超过 4 周的情况下更容易失败。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 84%;反对: 15%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

建议 #2: 我们建议抛弃过去仅仅根据距离初次置换的时间或症状持续的时间来划分急性和慢性感染的传统定义。PJI 的发生是导致生物膜形成的连续的过程。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 60%;反对: 34%;弃权: 6%。绝对多数,弱共识。

建议 #3: 我们应该有特定截断时间来限制区分慢性和急性感染吗?

代表投票: 同意: 60%;反对: 37%;弃权: 3%。绝大多数,弱共识。

阐释

根据牛津高级学习字典,“急性”一词用于疾病中指很快达到最严重的阶段,而“慢性”指的是存在了很长时间且持续发生。在急性 PJI 的情况下,这应该指的是先前无症状的人工关节,突发严重的关节疼痛和肿胀;而慢性 PJI 应该指的是症状出现的时间不明确,现阶段疼痛等症状程度较轻或中等。在我们看来,这是定义急慢性 PJI 最准确的方法,并且反映了致病菌的毒力。在 PJI 领域引入特定的时间期限来划分急性和慢性感染,主要原因是在临床实践中用以确定 DAIR 手术成功率较高和较低的患者^[1-15]。

造成 DAIR 失败的因素之一是成熟生物膜的存在,这使得细菌表型和基因型发生改变,对抗生素耐药性提高^[16,17]。生物膜一旦形成,单靠抗生素治疗而不取出假体,无法治愈 PJI。然而生物膜成熟所需的时间仍不清楚。在体外研究中,生物膜在细菌接种之后的若干小时便开始形成^[18],但是这些实验是在最有利于细菌生长的环境中进行的,并未考虑到人体复杂的环境和

免疫系统的保护作用^[19]。Carli 等观察了小鼠胫骨假体感染模型,应用较高的初始细菌剂量 3×10^5 CFU,生物膜在细菌注射后 2 周已经明显形成,在 6 周后被纤维组织和多种宿主细胞覆盖^[20]。近期一种新型的膝关节 PJI 小鼠模型接种了 3×10^3 CFU 的金黄色葡萄球菌(与手术中细菌污染接种的剂量相近^[21]),2 周后,联用抗生素(含利福平)能够根治感染^[22]。这些研究提示生物膜的形成需要 2~6 周。然而,生物膜的形成与细菌的种类、初始定植菌量和宿主因素相关^[23,24]。因此,急性感染症状出现后尽早实施 DAIR,会使该手术治疗感染的成功率最高^[25-36]。还有很重要的一点是,DAIR 的成功取决于很多因素,是否应用 DAIR 不可只考虑患者症状发生时间和术后时间,还应该考虑患者相关的因素、致病菌的毒力和假体稳定性。由于这个原因,我们不建议去框定一个时间来区分急慢性 PJI,因为感染的自然病程是从起始到发展成为慢性感染的连续过程。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am.* 1975; 6: 991-1003.
- [2] Fitzgerald Jr RH, Nolan DR, Ilstrup DM, et al. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59: 847-855.
- [3] Toms AD, Davidsom D, Masri BA et al. The management of periprosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 149-155.
- [4] Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003; 31: 99-108.
- [5] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 512-523.
- [6] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection; outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; (403): 8-15.
- [7] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections; a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998; 279(19): 1537-1541.
- [8] Cierny III G, DiPasquale D. Periprosthetic total joint infections; staging, treatment, and outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 23-28.
- [9] Maillot M, Pavese P, Bruley D et al. Is prosthesis retention effective for chronic infections in hip arthroplasties? A systematic literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 1495-1502.
- [10] Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006; 119: 993.e7-e10.
- [11] Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA et al. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1221-1226.
- [12] Westberg M, Grøgaard B, Snorrason F. Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Acta Orthop.* 2012; 83: 227-232.
- [13] Geurts JA, Janssen DM, Kessels AG, Walenkamp GH. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop.* 2013; 84: 509-516.
- [14] Odum SM, Fehring TK, Lombardi AV, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections; does the organism matter? *J Arthroplasty.* 2011; 26(6 Suppl): 114-118.
- [15] Fehring TK, Odum SM, Berend KR, et al. Failure of irrigation and debridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 250-257.
- [16] Lebeaux D, Ghigo JM and Beloin C. Biofilm-related infections; bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78: 510-543.
- [17] Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2: 114-122.
- [18] Vecrachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, et al. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants; a review. *Proc Inst Mech Eng H.* 2014; 228: 1083-1099.
- [19] Bandyk DF, Kinney EV, Riefsnyder TI et al. Treatment of bacteria-biofilm graft infection by in situ replacement in normal and immune-deficient states. *J Vasc Surg.* 1993; 18: 398-405.
- [20] Carli AV, Bhimani S, Yang X et al. Quantification of peri-implant bacterial load and in vivo biofilm formation in an innovative, clinically representative mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 15: 99; e25.
- [21] Menzies BE, Kourteva Y, Kaiser AB, et al. Inhibition of staphylococcal wound infection and potentiation of antibiotic prophylaxis by a recombinant fragment of the fibronectin-binding protein of staphylococcus aureus. *J Infect Dis.* 2002; 185: 937-943.
- [22] Thompson JM, Saini V, Ashbaugh AG et al. Oral-only linezolid-rifampin is highly effective compared with other antibiotics for periprosthetic joint infection; study of a mouse model. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 656-665.
- [23] Lovati AB, Bottagisio M, Vecchi de E et al. Animal models of implant-related low-grade infections. A twenty year review. *Adv Exp Med Biol* 2017; 971: 29-50.
- [24] Vidlak D, Kieilian T. Infectious dose dictates the host response during staphylococcus aureus orthopedic-implant biofilm infection. 2016; 23; 84; 1957-1965.
- [25] Grammatopoulos G, Bolduc ME, Atkins BL et al. *Bone Joint J.* 2017; 99-B; 614-622.
- [26] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection; treatment failure is high. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1154-1159.
- [27] Koh IJ, Han SB, In Y et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 847-855.
- [28] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Sakellariou VI et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop.* 2015; 39: 1203-1209.
- [29] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Zhang W et al. Periprosthetic knee infections treated with irrigation and debridement; outcomes and preoperative predictive factors. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 649-657.
- [30] Kuiper JW, Vos SJ, Saouti R et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention); analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013; 84: 380-386.
- [31] Marculescu CE, Berbari EF, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006; 142: 471-478.
- [32] Buller LT, Sabry FY, Easton RW et al. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 857-864.
- [33] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY et al. Gram-negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1036-1043.
- [34] Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Jt Surg Am.* 1998; 80: 1306-1313.
- [35] Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 914-919.
- [36] Tattevin P, Creminieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection; when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 292-295.

Stephen Kates, Christof Wagner

问题 2: 内植物细菌定植和内植物相关感染的定义是什么?

建议: 细菌定植指的是细菌在关节内生长、复制,但没有发生致病菌和宿主免疫反应之间的相互作用,因此不表现任何临床症状。感染是致病菌侵入关节与宿主免疫反应相互作用,导致出现临床症状和疾病状态。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 83%;反对: 8%;弃权: 9%。绝对多数,强烈共识。

阐释

过去一些年来,学者们围绕内植物相关感染或 PJI 的诊断进行了大量的研究,提出了多个相关的定义^[1-3]。感染导致免疫反应,因此所有定义都会综合考虑临床表现、外周血和关节滑液实验室检查结果、微生物学数据、假体

周围组织的组织病理学检查和术中。诊断方法和统计学领域的进步让我们能够建立起一套经过验证的、基于循证医学的 PJI 诊断定义,我们将在另外一个章节单独介绍。

关节假体细菌定植的研究较少,目前并没有被广泛接受的关于内植物定植的定义。定植和感染是两种不同的

进程。在人体中的细菌数大约是人体细胞数的 10 倍,因此所有多细胞生物都一定程度上被外源性微生物定植。人体微生物组是所有与人体相关的微生物的集合。微生物组与人体形成了复杂的联系,在很多关键环节存在着有利的共生关系^[4]。然而,宿主-菌群之间调节缺陷或可阻碍这种共生关系并导致疾病^[5]。感染和定植之间的区别常常只在于环境的差别。非致病菌可在某些特定情况下致病,即使是毒力最强的细菌也需要特定的条件才会导致疾病。

二代测序(next-generation sequencing, NGS)提高了我们对微生物组的认识^[6,7]。最近的研究提示“无菌”的深部组织也存在细菌^[7-9]。这个发现是非常有意思的,它提示细菌可以生长在先前人们认为与外界不相互沟通的无菌的脏器中。在最近一项应用 NGS 的研究中,17 位初次关节置换的患者中,6 位关节内被发现存在细菌,无临床和实验室感染证据^[10]。在另一项近期的研究中,NGS 在感染性翻修的标本中经常可以发现多重感染的情况,而这些感染到底是由一种优势菌株导致的感染,还是真正多种细菌导致的多重感染尚未可知^[11]。如果考虑到大部分感染治疗失败的患者再感染是由另一种不同的致病菌引起的,上述结果就会尤其令人关注^[12,13]。

当我们不断探索新的工具来消灭 PJI 的时候,我们也应该呼吁尝试与世界上的微生物菌群采取新的互惠互利的共存方式。新的检测微生物的分子生物学技术,给我们提供了关于关节内细菌的非常详尽的信息,从而能够在将来让我们对关节细菌定植有更好的理解。

(王津·译 胡如印/王俊杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the workgroup of the Musculoskeletal Infection society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992 - 2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [2] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1 - 10. doi: 10.1093/cid/cis966.
- [3] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B: 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [4] Jones S. Symbiosis: Who does what in the microbiome? *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6: 256 - 257. doi: 10.1038/nrmicro1880.
- [5] Elloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med.* 2013; 64: 145 - 163. doi: 10.1146/annurev-med-010312-133513.
- [6] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May 21; : 237ra65.
- [7] Hieken TJ, Chen J, Hoskin TL, Walther-Antonio M, Johnson S, Ramaker S, et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 30751. doi: 10.1038/srep30751.
- [8] Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Appl Environ Microbiol.* 2016; 82: 5039 - 5048. doi: 10.1128/AEM.01235-16.
- [9] Urbaniak C, Cummins J, Brackstone M, Macklaim JM, Gloor GB, Baban CK, et al. Microbiota of human breast tissue. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80: 3007 - 3014. doi: 10.1128/AEM.00242-14.
- [10] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 147 - 154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [11] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J.* 2018; 100 - B: 127 - 133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [12] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1227 - 1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192.
- [13] Zmistowski B, Tetreault MW, Aljaniipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection; persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1486 - 1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021.

Jeffrey Lange, Jesse Otero, Paul Lichstein, Jacob M. Elkins

问题 3: 窦道的定义是什么?

建议: 窦道有以下特征: ① 它是关节假体与已知或可能被细菌定植的外界环境之间相互沟通的非正常软组织通道。② 通过直接看到关节内假体,或者经窦道造影、超声、CT 或磁共振检查证实内外相通,就可以确定窦道的存在。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 97%;反对: 2%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

根据 MSIS 以及 ICM 提出的 PJI 诊断标准,存在与人工关节相通的窦道是诊断 PJI 的两条主要诊断标准之一^[1]。因此,统一定义什么是窦道对于 PJI 的正确诊断和治疗都有重要的影响。有趣的是,定义人工关节周围窦道的相关文献较为缺乏。很多研究讨论了髌、膝关节置换术后窦道的存在和手术治疗方案的选择,但是并未提供一致的、详细的皮肤病理学描述。正因为信息和证据的缺乏,我们需要建立详细和标准的方法,来描述人工关节周围的软组织窦道的特征。

窦道是连接被覆肉芽组织的腔隙与被覆上皮组织的表面的非正常通道^[2]。尽管瘘管和窦道严格来说是不同的,前者特指连接两个被覆上皮组织的腔隙的非正常管道^[2],但实际临床应用中两者常常被归到一起。

了解感染和形成窦道之间的相互关系,医学史上有大量关于伤口引流和窦道的记载也就不足为奇了。事实上,在现存最早的外科学专著《Edwin - Smith 纸草文稿》中就能找到关于引流窦道的描述,记载的是继发于慢性肩关节感染和骨髓炎的窦道^[3]。几百年后,希波克拉底^[4]给出了多种不同的关于窦道和瘘管的描述,并介绍了很多治疗方

法,包括局部用药、口服药物和手术。

然而,医学史上对窦道最重要的治疗出自 1686 年 Richard Wiseman 写的手术学专著^[5]。其中在一章名为“On Fistulae”(作为关于枪伤的专门章节的附录)的章节中,Wiseman 将瘻管描述为窦状溃疡,持续引流长于 2~3 个月。他将窦道、瘻管描述为“皮肤长管”,里面的液体蒸发消失后可加快痂皮的形成。跟希波克拉底一样,Wiseman 也建议使用药物治疗和手术治疗的方法。值得注意的是,Wiseman 特别指出治愈关节部位的窦道尤其困难。

在 Wiseman 之后,出现了更多关于骨与关节窦道的描述。然而与关节成形术相关的窦道描述最早要追溯到 18 世纪初^[6]。Johanne Daniele Schlichting 在 1730 年的病例报告中描述了一位 14 岁女孩因髋关节感染并窦道形成导致残疾。Schlichting 也描述了其治疗方法,包括切除股骨头,这是史上的第一例股骨头近端切除术。外科史上从古至今都将窦道作为深部感染的特征性症状,对于 TJA 来说也是如此。然而该词的定义仍不完全明确。

TJA 术后存在窦道即可诊断 PJI^[7]。人工关节手术后出现的瘻管可连接假体和血管^[8]、尿道^[9]、膀胱^[10,11]、结肠^[12]、直肠^[13]和阴道^[7],当瘻管与被细菌定植的腔隙相通时,显然是发生 PJI 的危险因素。另外,区分通道的起源是关节内还是关节外是非常困难的。

有很多研究致力于确定窦道和瘻管(起自或终止于人工关节)中获取的培养标本的培养结果^[8,13-20]。尽管这有助于帮助我们认识窦道内容物培养对于 PJI 病原学诊断的价值,但仍无法帮助我们进一步明确窦道的病理学定义。从 PJI 的诊断角度来说,我们建议将窦道和与被细菌定植的区域相通的瘻管(无论瘻管起源于关节内或关节外)归类在一起,从而进一步完善 PJI 的主要诊断标准。

大部分关于骨骼肌肉感染后窦道的研究背景都是骨髓炎。有多种窦道分类系统,他们对感染相关的软组织问题关注程度不同。Cierny - Mader 分型可能最常用,综合考虑解剖类型(I 期:累及髓腔;II 期:浅表型;III 期:局限型;IV 期:弥漫型)和宿主生理状态级别(A 级:免疫功能正常;B 级:局部或全身免疫系统障碍;C 级:治疗比不治疗更糟糕)^[21]。与骨面相通的窦道为 II 期(浅表型)骨髓炎的标志,之后继续发展为 III 期和 IV 期。尽管除窦道与骨组织直接接触外没有包含其他特性的更多细节,治疗上都提倡选择彻底清创^[21,22]。与 Cierny 和 Mader 所使用的解剖分型在概念上相似,Ger 于 1984 年提出的分型系统主要关注于伤口情况,将各类窦道分为简单窦道、慢性浅表溃疡、多发性窦道和多发皮肤相连的窦道^[16]。相似地,这些病理通道与骨相连。目前为止,还没有类似的方法用来描述 PJI 相关窦道的特点。但是,我们认为直接连接关节假体和外界环境的明显的软组织通道应当被认为是窦道。

慢性渗出与其相应的症状是需要认真思考的问题。尽管有文献报道如果伤口引流渗出超过 5~7 天,不做特殊干预的情况下很难自愈^[14],单纯的术后长时间渗出和早

期窦道形成的区分存在困难。Galat^[15]等回顾了 17 000 多例膝关节初次关节置换病例,在术后 30 天内存在持续伤口渗出的患者中,有 5.3%~6% 的风险发生膝关节深部感染。但该研究中对于深部感染的诊断更多的是依赖于临床医生的判断,而不是客观的实验室检查,有可能会影响结果的真实性。在另一项包括 11 000 多例关节置换病例的研究中,有 300 位患者伤口渗出时间超过 48 小时^[17]。尽管其中大部分患者的伤口渗出在术后 2~4 日自行停止,但仍有 28% 的患者继续渗出并需要进一步手术治疗。清创手术对于解决大部分伤口问题已足够,但是其中有 20% 患者需要行二期翻修、关节切除或抗生素抑制治疗。在这些需要进一步治疗的患者中,出现伤口渗出和接受进一步手术治疗的间隔期平均为 10 天。

其他一些研究显示,渗出时间大于 5 天的患者感染风险增高 12.5 倍^[23],渗出时间每增加一天,髋、膝关节伤口感染概率分别增高 42% 和 29%^[24]。然而这些研究没有进一步将浅表伤口感染发展为 PJI 的情况分列出来。此外,渗出超过 12 天行手术治疗的患者,培养阳性率仅为 25%^[25]。尽管术后早期伤口持续渗出与窦道形成的区别仍未被明确界定,有可能存在某个时间点,在这个时间点之后应当将持续渗出视作窦道。据我们所知,目前还没有证据来指导我们认清这种区别。无论如何定义,任何形式的持续渗出都显然需要当心演变为 PJI。

慢性渗出的伤口窦道和髋、膝关节假体周围深部感染有着较强的相关性^[26]。然而,作为 PJI 诊断标准之一的窦道存在,与窦道培养用于指导感染治疗,两者的作用是有区别的。骨髓炎伤口窦道培养的特异性和敏感度很差^[20,27,28]。深部 PJI 也被证明是如此。两项研究观察了假体周围感染病例中浅表伤口分泌物或窦道分泌物培养与深部组织培养的相关性。Cune 等评估了术后早期急性 PJI 治疗中伤口培养结果的价值,发现在这种情况下 80.3% 的浅表与深部培养结果吻合,针对金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌有较高的敏感度和特异度^[29]。Tetreault 等行相似的研究,两者匹配度为 47.3%。在 41.8% 的病例中,浅表培养结果而不是深部培养结果指导了抗生素用药^[30]。窦道内细菌分布似乎存在某种生物梯度,然而窦道内微环境的生物学特点尚未被研究。因此,尽管窦道存在可等同于深部感染的存在,但依据窦道分泌物的培养结果指导用药并不可靠。

总的来说,对于 PJI 的诊断,窦道应当明确连接关节内假体与非无菌的外界环境。最简单的方法是通过窦道官腔可以直接观察到关节内假体,或用无菌探针可直接接触到假体。但是,为了支持体格检查的阳性发现或者评估可疑通道,可以利用各种影像学方法来确认通达人工关节的真正的窦道的存在。传统的平片可有助于识别窦道感染区域皮下或关节内气体。但是在超过 50% 的病例中,普通 X 线片可能是阴性的,急性感染中其诊断价值不大^[31]。但是传统的 X 线片加上关节或窦道造影可以通过感染通道显影来显著提高诊断率^[32,33]。过去,由于大量的金属伪

影和图像失真,CT和MRI用于评估全关节假体周围的软组织方面的用途有限。包括减金属伪影序列(metal artifact reduction sequence,MARS)MRI和三维重建在内的影像学技术最新进展,可用于更好地评估关节周围结构和窦道的存在。然而,由于软组织形态可动态变化,受窦道通畅程度改变的影响,影像学可能无法提供足够的证据来证实窦道的存在。因此,不应单纯依靠影像学技术来识别与关节假体连通的窦道。

综上,存在深部关节假体与被致病微生物定植的区域之间存在窦道或瘘管应该等同于深部关节假体感染。尽管文献没有指出渗出多久可被视作窦道,但是渗出时间延长会增加深部感染发生的概率。目前文献并不支持用窦道分泌物等窦道浅表培养结果来指导抗生素用药,临床医生应根据窦道存在情况调整治疗方案。任何可疑的关节假体和致病微生物定植区域之间的通道都应当被认真对待并接受彻底的评估检查。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Barbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992–2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [2] Williams NH, Bulstrode CJK, O'Connell PR. *Bailey & love's short practice of surgery*, 26th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
- [3] Breasted JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus, Volume 1: Hieroglyphic Transliteration, Translation, and Commentary.* Chicago, IL: The University of Chicago Press; 1980. <https://oi.uchicago.edu/sites/oi.uchicago.edu/files/uploads/shared/docs/oip3.pdf>. Accessed August 9, 2018.
- [4] Soliman F, Sturgeon G, Hargest R. Revisiting an ancient treatment for transphincteric fistula-in-ano 'There is nothing new under the sun' *Ecclesiastes 1v9.* *J R Soc Med.* 2015; 108: 482–489. doi: 10.1177/0141076815588322.
- [5] Russell KF. richard wiseman and his several chirurgical treatises. *Australian New Zealand J Surg.* 1940; 9: 223–227. doi: 10.1111/j.1445-2197.1940.tb06713.x.
- [6] Schlichting J. *Observationes Variarum Medico-Chirurgicarum a Johanne Daniele Schlichting, Med. & Chir. Doctore, Acad. Caesareo-Leopoldinae. Nat. Curios. Membro, & Commercii Literarii Norimberg. Socio.* Royal Society of London; 1753.
- [7] Palmer SW, Luu HH, Finn HA. Hip-vagina fistula after acetabular revision. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 533–536.
- [8] Guyard M, Vaz G, Aleksic I, Guyen O, Carret J-P, Bėjui-Hugues J. [Aspergillar prosthetic hip infection with false aneurysm of the common femoral artery and cup migration into the pelvis]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2006; 92: 606–609.
- [9] Schäfer D, Mattarelli G, Morscher E. Ureteroarticular fistula after total hip replacement. A case report. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994; 114: 35–36.
- [10] Jones AL, Acher P, Cynk M. Vesico-acetabular cutaneous fistula: a delayed complication of hip surgery. *Urology.* 2011; 78: 323–324. doi: 10.1016/j.urolgy.2010.06.007.
- [11] Russell RD, Incavo SJ, Mineo MT, Dinh T. Vesicoacetabular fistula in a chronically infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 659.e9–e12. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.017.
- [12] Long SS, Tawa NE, Ayres DK, Abdeen A, Wu JS. Coloarticular fistula: a rare complication of revision total hip arthroplasty. *Radiol Case Rep.* 2011; 6: 533. doi: 10.2484/rcr.v6i3.533.
- [13] Bach CM, Nogler M, Wimmer C, Stoeckel B, Ogon M. Fistula between a total hip arthroplasty and the rectum: a case report. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 143–146.
- [14] Dennis DA. Wound complications in total knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1997; 46: 165–169.
- [15] Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 48–54. doi: 10.2106/JBJS.G.01371.
- [16] Ger R. Muscle transposition for treatment and prevention of chronic post-traumatic osteomyelitis of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59: 784–791.
- [17] Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1368–1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [18] Lauschke FH, Frey CT. Hematogenous osteomyelitis in infants and children in the northwestern region of Namibia. Management and two-year results. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 502–510.
- [19] Levine SE, Esterhai JL, Heppenstall RB, Calhoun J, Mader JT. Diagnoses and staging. *Osteomyelitis and prosthetic joint infections.* *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 77–86.
- [20] Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA.* 1978; 239: 2772–2775.
- [21] Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics.* 1984; 7: 1557–1564. doi: 10.3928/0147-7447-19841001-07.
- [22] Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 7–24. doi: 10.1097/01.blo.0000088564.81746.62.
- [23] Saleh K, Olson M, Resig S, Bershadsky B, Kuskowski M, Gioe T, et al. Predictors of wound infection in hip and knee joint replacement; results from a 20 year surveillance program. *J Orthop Res.* 2002; 20: 506–515. doi: 10.1016/S0736-0266(01)00153-X.
- [24] Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 33–38. doi: 10.2106/JBJS.F.00163.
- [25] Weiss AP, Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8: 285–289.
- [26] Fitzgerald RH, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59: 847–855.
- [27] Patzakis MJ, Wilkins J, Kumar J, Holtom P, Greenbaum B, Ressler R. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 1994; 76: 664–666.
- [28] Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 745–749.
- [29] Cuñé J, Soriano A, Martínez JC, García S, Mensa J. A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 531–535. doi: 10.1007/s11999-008-0553-4.
- [30] Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston JI, et al. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 133–136. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.057.
- [31] Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163: 377–380. doi: 10.2214/ajr.163.2.8037035.
- [32] Jain CU, Yang DC, Patel DM, Gudi KA, Giovannicelli J. Cutaneous fistula communicating with the hip in a patient with a painful total hip prosthesis. Demonstration by radionuclide arthrography. *Clin Nucl Med.* 1988; 13: 820–822.
- [33] Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003; 31: 99–108. doi: 10.1007/s15010-002-3079-9.

2.2 实验室检查

Qiaojie Wang, Sreeram Penna, AliSina Shahi

问题 1: 何种血清学检查指标对诊断 PJI 准确率最高? 几种指标联合应用是否可以增加诊断的准确性?

建议: 已有多种血清标志物被用作 PJI 的诊断工具,其中 CRP 和 ESR 是最为广泛接受的筛查工具。CRP 和 ESR 是被研究的较多的筛查工具,单用这两种指标具有很高的敏感度。血清 D-二聚体在 PJI 诊断中的作用正在被深入研究中,初步结果令人鼓舞。联合多种血清学标志物可提高诊断准确性,但仍需进一步研究来确定最佳的组合。目前为止,应当注意的是 PJI 的诊断不可单靠血清学检查。

证据强度: 中等。

代表投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

相对于其他有创检查方法,血清学检查只需通过抽血即可完成,因此具有易获得性和可重复性。然而,PJI 的诊断不能单靠血清学检查,因为没有任何血清学检查方式可获得 100% 的确诊率^[1]。有综述在评估最佳的血清学检查方式时发现这些研究有显著的缺陷,如大多为回顾性研究,高选择性患者样本排除了合并症患者和先前使用抗生素的患者^[2]。其准确性也受截断值、术后早期的手术创伤、造成 PJI 致病菌、抗生素的使用和合并症(如免疫紊乱、癌症、感染)等多种因素影响^[2-8]。

血清 CRP 和 ESR 是身体对炎症反应的指标^[9],为目前最常使用的诊断 PJI 的血清学指标。CRP 和 ESR 是目前推荐用于筛查 PJI 的一线指标,也是 2013 年国际共识会议修订的 MSIS 诊断标准和 AAOS 诊断标准的组成部分^[10-13]。目前推荐的用于诊断 PJI 的阈值,CRP 和 ESR 分别为 1 mg/dL 及 30 mm/h。使用 1 mg/dL 及 30 mm/h 的 CRP 和 ESR 诊断阈值,文献中报道的诊断敏感度和特异度差异较大。Huerfano 等在对 12 项研究的系统综述和荟萃分析中发现,ESR 的汇总敏感度和特异度分别为 86% 和 72.3%,CRP 的汇总敏感度和特异度分别为 86.9% 和 78.6%。他们认为,在验前概率较低的情况下,上述两项指标有任一项指标阴性就足以在翻修术前排除感染^[14]。在 Berbari 等进行的另一项荟萃分析中,ESR 的汇总敏感度和特异度分别为 75% 和 70%,CRP 为 88% 和 74%^[15]。在最近的一项包含 25 项研究的荟萃分析中,Yuan 等报道以 10 mg/L 作为 CRP 的截断值时,CRP 的汇总敏感度和特异度分别为 88% (95% CI 86%~90%) 和 73% (95% CI 71%~75%),AUC 为 0.85。

作为诊断性检查,CRP 和 ESR 用在人工关节再植入术前、炎症性关节疾病患者以及术后早期阶段时有一定的局限性^[6,7,16]。另外,先前使用抗生素也会影响检查结果^[4]。而且我们应当注意到的很重要的一点是,有时 PJI 患者的血清学指标会显示正常,尤其是当 PJI 是由缓慢生长的致病菌造成的时候,例如痤疮丙酸杆菌或凝固酶阴性的葡萄球菌^[2,5]。

在伴有炎症性关节炎的 PJI 患者中,Cipriano 等分别用 20 mm/h 和 17 mg/L 作为 ESR 和 CRP 的截断值,对应的 AUC 分别为 0.850 和 0.851^[16]。在另一项针对炎症性关节炎患者的研究中,George 等利用 29.5 mm/h 和 28 mg/L 的 ESR 和 CRP 的截断值来诊断二期翻修中是否

持续存在感染。他们报道 ESR 敏感度和特异度分别为 64% 和 77%,CRP 敏感度和特异度分别为 64% 和 90%,ESR 和 CRP 的 AUC 分别为 0.74 和 0.81,没有明显差别^[6]。上述两项研究都建议用更高的 CRP 截断值水平来诊断炎症性关节炎患者的 PJI。

在术后早期阶段(关节置换术后 6 周以内),ESR 和 CRP 通常会升高,ESR 升高可持续 6 周,CRP 升高可持续 2 周^[8]。在一项回顾性研究中,Sang-Gyun 等发现 CRP 对于术后 3 周患者的 PJI 诊断具有价值。将 CRP 截断值设于 34.9 mg/L,其敏感度和特异度分别为 100% 和 90.3%,AUC 为 0.981^[7]。根据先前的研究,2013 年 ICM 推荐将诊断术后急性 PJI 的 CRP 截断值定于 >100 mg/L^[10,13,17]。

血清白细胞计数和中性粒细胞百分比升高是很多感染诊断的指标,然而在 PJI 诊断中并不是一个可靠的指标。在一项单中心回顾性队列研究中,白细胞计数的截断值为 7 800 个/ μ L,相应的敏感度和特异度为 55% 和 66%,中性粒细胞百分比定于 68%,相应的敏感度和特异度为 52% 和 75%^[18]。最近一项荟萃分析给出的白细胞计数诊断 PJI 的敏感度和特异度分别为 52% 和 87%^[15]。因此这两项指标都不被推荐作为诊断 PJI 的检查。

IL-6 是单核细胞和巨噬细胞在感染或炎症时分泌的细胞炎症因子,它刺激包括 CRP 在内的急性时相蛋白的生成,感染状态下 IL-6 的水平要高于在无菌性松动时的水平^[19]。Shah 等发现在术后 6 小时,IL-6 水平就开始快速下降,在 48 小时内恢复正常^[20]。这些特点使得 IL-6 成为监测感染的潜在有价值的指标,尤其是在术后早期。IL-6 能够在感染得到清除后相对较快的降回到正常水平,因此,可将其作为假体再植入前感染控制的指标^[21]。但是也需注意到,IL-6 在聚乙烯磨损的病例中在没有感染的情况下也可出现升高^[22]。

在一篇基于 3 项研究的荟萃分析中,Berbari 等发现 IL-6 诊断感染的诊断比值比为 314.7,汇总敏感度和特异度分别为 97% 和 91%^[15]。在最近的基于 17 项研究的荟萃分析中,IL-6 用于诊断 PJI 的敏感度和特异度分别为 72% 和 89%^[23]。这些结果证实其诊断作用堪比 CRP 和 ESR。根据上述结果,目前对于 IL-6 的价值还无法给出确切的结论,在 IL-6 能够被用作常规 PJI 筛查检查之前,仍需要进一步的临床研究。

降钙素原是由 116 个氨基酸构成的蛋白质,由神经内分泌细胞和甲状腺滤泡旁细胞生成,在健康非感染的人体血清中几乎低不可测。在细菌感染时,降钙素原对全身感

染等有良好的诊断准确性^[24]。但是其对 PJI 的诊断价值并不明确。在一项系统回顾中, Yoon 等给出的汇总敏感度和特异度分别为 58% 和 95%^[25]; 在另一项荟萃分析中, Xie 等给出的汇总敏感度为 53%, 特异度为 92%, 诊断比值比为 13^[26]。由于敏感度较低, 应用降钙素原诊断 PJI 的价值有限。

D-二聚体是纤维蛋白降解的产物, 是筛查深静脉血栓的传统指标。很多的研究显示感染可以促进纤溶活性致 D-二聚体水平上升^[27-29]。Ribera 等在一项动物实验中发现, 脓性关节炎的滑液中 D-二聚体水平显著升高^[30]。在一项回顾性研究中, Shahi 等发现血清 D-二聚体用于诊断 PJI, 其敏感度和特异度分别为 89% 和 93%, 在该研究中, D-二聚体的诊断作用优于 CRP 和 ESR^[31]。然而, 这只是单中心的单个研究, 将来需要更多的研究来证实其在诊断 PJI 方面的作用。

其他潜在的诊断 PJI 的血清学指标包括晚期糖基化终产物血浆可溶性受体(sRAGE)、硫代巴比妥酸反应物(TBARS)、脂多糖结合蛋白(LBP)、血 Toll 样受体 2(TLR-2)、血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、前列腺素(也称 sCD14-ST, CD14 可溶形式亚型)和可溶性细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等^[32-38]。这些标志物仍需进一步研究来评估它们在 PJI 诊断中的作用。

组合检验

研究显示联合多种血清学指标或可增加诊断的准确性, 但文献中对此问题仍存在争议。Bottner 等发现同时使用 CRP > 3.2 mg/dL 和 IL-6 > 12 pg/mL 作为诊断标准时, 敏感度特异度分别为 100% 和 86%^[22]。Ettinger 等用 CRP > 0.3 mg/dL 和 IL-6 > 5.2 pg/mL 作为截断值, 联合应用的特异度为 98.2%, 诊断比值比为 168^[39]。Buttaro 等联合应用 CRP > 1.0 mg/dL 同时 IL-6 > 10 pg/mL 作为截断值, 获得的敏感度和特异度分别为 57% 和 100%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 100% 和 94%^[40]。在另一项诊断模型研究中, 如果 CRP 或 ESR 任一阳性作为 PJI 的诊断标准, 则敏感度提高为 96% ~ 97.6%, 但牺牲的是特异度, 在这种情况下特异度仅为 51.5% ~ 58.5%^[41-42]。另一方面如果用 CRP 和 ESR 都阳性来诊断 PJI, 敏感度为 78.8% ~ 89%, 特异度为 78.8% ~ 89%^[41-43]。

综上, CRP 和 ESR 仍为筛查 PJI 的有效指标。不同检查手段的敏感度和特异度不同, 并受到选取的截断值、致病菌、感染的急慢性程度和患者存在的合并症的影响。仍需进一步深入研究血清学指标, 以便更好地诊断 PJI 和把握人工关节再植入时机。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett RSJ, Barrack RL. Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 2628 - 2633. doi: 10.

1007/s11999-008-0471-5.

[2] Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection; novel developments. *J Knee Surg.* 2014; 27: 259 - 265. doi: 10.1055/s-0034-1371768.

[3] Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3186 - 3195. doi: 10.1007/s11999-013-3070-z.

[4] Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, Chen A, Restrepo C, Zmistowski B, et al. Premature therapeutic antimicrobial treatments can compromise the diagnosis of late periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2244 - 2249. doi: 10.1007/s11999-015-4142-z.

[5] McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J.* 2015; 97 - B: 939 - 944. doi: 10.1302/0301-620X.97B.35500.

[6] George J, Jawad M, Curtis GL, Samuel LT, Klika AK, Barsoum WK, et al. Utility of serological markers for detecting persistent infection in two-stage revision arthroplasty in patients with inflammatory arthritis. *J Arthroplasty.* 2018; 33: S205 - S208. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.018.

[7] Kim SG, Kim JG, Jang KM, Han SB, Lim HC, Bae JH. Diagnostic value of synovial white blood cell count and serum c-reactive protein for acute periprosthetic joint infection after knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3724 - 3728. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.013.

[8] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 771 - 772.

[9] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448 - 454. doi: 10.1056/NEJM199902113400607.

[10] Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on periprosthetic joint infection. definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.

[11] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res.* 2014; 32: S98 - 107. doi: 10.1002/jor.22553.

[12] Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection-an algorithm-based approach. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2047 - 2050. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.070.

[13] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2013; 95 - B: 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.

[14] Huerfano E, Bautista M, Huerfano M, Bonilla G, Llinas A. Screening for infection before revision hip arthroplasty: a meta-analysis of likelihood ratios of erythrocyte sedimentation rate and serum c-reactive protein levels. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: 809 - 817. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00642.

[15] Barbari E, Mabry T, Tsaras G, Spanghel M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 2102 - 2109. doi: 10.2106/JBJS.L.011199.

[16] Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 594 - 600. doi: 10.2106/JBJS.J.01318.

[17] Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 34 - 40. doi: 10.1007/s11999-010-1433-2.

[18] Toossi N, Adeli B, Rasouli MR, Huang R, Parvizi J. Serum white blood cell count and differential do not have a role in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 51 - 54. e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.021.

[19] Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One.* 2014; 9: e89045. doi: 10.1371/journal.pone.0089045.

[20] Shah K, Mohammed A, Patil S, McFadyen A, Meek RM. Circulating cytokines after hip and knee arthroplasty: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 946 - 951. doi: 10.1007/s11999-008-0562-3.

[21] Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu C. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1921 - 1927. doi: 10.2106/JBJS.D.01803.

[22] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2007; 89: 94 - 99. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485.

[23] Xie K, Dai K, Qu X, Yan M. Serum and synovial fluid interleukin-6 for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Sci Rep.* 2017; 7: 1496. doi: 10.1038/s41598-017-01713-4.

[24] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206 - 217. doi: 10.1086/421997.

- [25] Yoon JR, Yang SH, Shin YS. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018; 42: 1213 - 1226. doi: 10.1007/s00264-017-3744-3.
- [26] Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and α -defensin for diagnosis of periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1387 - 1394. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.001.
- [27] Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilka-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: a prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med*. 2015; 26: 782 - 786. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.024.
- [28] Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39: 392 - 399. doi: 10.1055/s-0033-1334140.
- [29] Michelin E, Snijders D, Conte S, Dalla Via P, Tagliaferro T, Da Dalt L, et al. Procoagulant activity in children with community acquired pneumonia, pleural effusion and empyema. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 472 - 475. doi: 10.1002/ppul.20795.
- [30] Ribera T, Monreal L, Armengou L, Rios J, Prades M. Synovial fluid d-dimer concentration in foals with septic joint disease. *J Vet Intern Med*. 2011; 25: 1113 - 1117. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0758.x.
- [31] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum d-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1419 - 1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [32] Massaccesi L, Bonomelli B, Marazzi MG, Drago L, Marco M, Romanelli C, et al. Plasmatic soluble receptor for advanced glycation end products as a new oxidative stress biomarker in patients with prosthetic-joint-associated infections? *Dis Markers*. 2017; 2017: 6140896. doi: 10.1155/2017/6140896.
- [33] Friedrich MJ, Randau TM, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a valuable biomarker in the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening? *Int Orthop*. 2014; 38: 2201 - 2207. doi: 10.1007/s00264-014-2351-9.
- [34] Galliera E, Drago L, Vassena C, Romanò C, Gioia Marazzi M, Salcito L, et al. Toll-like receptor 2 in serum: a potential diagnostic marker of prosthetic joint infection? *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 620 - 623. doi: 10.1128/JCM.02727-13.
- [35] Galliera E, Drago L, Marazzi MG, Romanò C, Vassena C, Corsi Romanelli MM. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as new biomarker of the prosthetic joint infection: correlation with inflammatory cytokines. *Clin Chim Acta*. 2015; 441: 23 - 28. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.029.
- [36] Marazzi MG, Randelli F, Brioschi M, Drago L, Romanò CL, Banfi G, et al. Presepsin: A potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017; 31: 039463201774935. doi: 10.1177/0394632017749356.
- [37] Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci*. 2010; 67: 71 - 76.
- [38] Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, et al. Procalcitonin, c-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24: 433 - 440. doi: 10.1177/039463201102400216.
- [39] Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 332 - 341. doi: 10.1093/cid/civ286.
- [40] Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 3263 - 3267. doi: 10.1007/s11999-010-1451-0.
- [41] Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: e444 - e449. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
- [42] Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: and the winner is? *J Arthroplasty*. 2017; 32: S232 - S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
- [43] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, Balboni F, Baldini A. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018; 138: 165 - 171. doi: 10.1007/s00402-017-2832-6.

Susan Goodman, Jianhao Lin, Serene Mirza, Shawn Richardson, Cynthia Kahlenberg, Jason L. Blevins, Charles Lautenbach, Jackie Szymonifka, Peter Sculco, Mark Figgie, Michelle Demetres, Lily Martin

问题 2: 在急、慢性 PJI 中, 何种患者特定因素(如炎性关节炎、免疫抑制状态)会影响血清或滑液标志物的阈值?

建议: 目前没有炎性关节炎特异性因素可影响 PJI 患者血清和滑液的标志物。相关的文献较少, α -防御素、CRP、ESR 是被研究较多的滑液生物标志物, 但他们都较难鉴别无菌性炎症和感染性关节炎。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 84%; 反对: 7%; 弃权: 9%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

PJI 是 TJA 一项严重的并发症, 对 PJI 合适的治疗手段的选择取决于及时准确的诊断^[1]。然而鉴别感染和无菌性松动仍是一项挑战, 特别是当炎症性关节炎患者罹患 PJI 时, 全身因素和关节内因素都会使得炎症指标升高。

滑液的生物指标, 例如白细胞计数和中性粒细胞百分比、CRP、 α -防御素、IL-6 等细胞因子以及白细胞酯酶, 都具有 PJI 诊断价值^[2]。然而很多指标的特异度较低, 原因是在一些非感染的免疫或炎症性疾病情况下, 这些指标也会异常^[3]。滑液白细胞计数是 ICM 和 MSIS 诊断 PJI 的指标^[4,5], 然而在炎性关节炎患者疾病活动期该指标也会升高。 α -防御素、滑液 IL-6 和白细胞酯酶均被建议用于 PJI 的诊断^[6], 但这些指标针对炎性关节炎患者的有效性

仍不清楚, 因此本篇系统性回顾评估了血清及滑液生物标志物及其用于炎性关节炎患者 PJI 诊断的有效性。

本文回顾了 20 余篇研究 PJI 生物标志物并包括有炎性关节炎患者的文献。其中 7 篇文献专门针对炎性关节炎患者, 14 篇在大样本病例中包含有炎性关节炎患者。有 3 项或 3 项以上研究观察得出了以下一些滑液生物标志物的敏感度和特异度范围, 这些值反映了这些标志物预测鉴别 PJI 与无菌性失败的能力: CRP 升高的敏感度为 87.1%~100%, 特异度为 28.85%~97.7%^[7-12]; 白细胞计数的敏感度为 60%~91%, 特异度为 51.4%~94.3%^[12-16]; IL-6 的敏感度为 82%~97%, 特异度为 89%~100%^[8,10,14,17]; IL-8 敏感度为 75%~95%, 特异度为 64.7%~100%^[8,9,11,17]; α -防御素敏感度为 97.3%~100%, 特异度为 95.5%~100%^[10,11,18]。

在专门针对炎性关节病患者的6项研究中^[7,9,15,16,18],直接比较炎性关节炎PJI患者和非炎性关节炎PJI患者不同指标的敏感度特异度区别的只有Cipriano等的研究,他们发现ESR、CRP、滑液白细胞计数和中性粒细胞百分比用在炎性关节炎患者中的理想诊断阈值更低,特异性也更低(表1-2-1)。表1-2-2总结了3项研究中的血清CRP中位数,其中可见炎性关节炎PJI组较炎性关节炎非PJI组的血清CRP要高,但是由于各个研究在方法学上存在差异,上述结果无法进行荟萃分析。来自另外两项研究^[7,9]的数据让我们能够计算出非炎性关节炎PJI患者中的血清CRP中位数,其结果低于炎性关节炎PJI组,但高于炎性关节炎非感染组。

表1-2-1 Cipriano等^[16]结果汇总

标志物	阈值	敏感度(%)	特异度(%)
非IA ESR	32 mm/h	87.20	67.10
IA ESR	30 mm/h	94.40	59.40
非IA CRP	15 mg/L	85.80	83.40
IA CRP	17 mg/L	93.80	70.30
非IA 滑液白细胞计数	3 450 μ L	91.00	93.00
IA 滑液白细胞计数	3 444 μ L	88.20	80.00
非IA 滑液中性粒%	78%	95.50	87.30
IA 滑液中性粒%	75%	100	81.80

表1-2-2 血清CRP中位数(mg/L)

作者	n	IA PJI组	n	IA非感染组	n	非IA PJI组
Tetreault ^[7]	5	68.3	8	19.1	27	45.15
Erdemeli ^[9]	2	26	6	3.56	36	25
Bonanzinga ^[18]	1	26.5	6	2.35	—	NA

有7项研究关注了 α -防御素^[9-11,18-21],其中3项特别涉及炎性关节炎患者。Bonanzinga等报道了156例患者,其中9例患者存在炎性疾病,当中的一例罹患PJI,其CRP和 α -防御素水平较炎性关节炎非感染组高(表1-2-3)。在所有患者中 α -防御素有1例假阳性和4例假阴性。Erdemli等报道了另外7例炎性关节炎患者的数据,其中2例类风湿性关节炎PJI患者,5例炎性关节炎非感染患者,5例患者中有1例为系统性红斑狼疮患者,其余为类风湿性关节炎患者;类风湿性关节炎PJI患者的 α -防御素是阴性的(<0.00 ng/mL)^[9],非感染组的 α -防御素的平均值和中位数分别为12.4 ng/mL和15.0 ng/mL。最后,Patridge等报道了一例急性痛风患者出现了 α 防御素侧向层析装置检测(Synovasure)假阳性^[19]。其余4项研究并非专门针对炎性关节炎,但在他们的研究队列里包含了这部分患者(相关研究结果列于表1-2-4)。

表1-2-3 Bonanzinga等^[18]研究队列中炎性疾病患者信息汇总

炎性疾病	感染状态	CRP(mg/L)	α -防御素(S/CO)
湿疹	非感染	0.94	0.2
不规则抗体	非感染	1.04	<0.1
克罗恩病	非感染	0.59	<0.1
类风湿性关节炎	PJI	26.5	7.1
慢性淋巴细胞白血病	非感染	3.1	<0.1
银屑病	非感染	9.77	<0.1
银屑病	非感染	5.88	<0.1
类风湿性关节炎	非感染	1.67	<0.1
系统性红斑狼疮	非感染	3.03	<0.1

表1-2-4 α -防御素结果汇总

作者	病例数	假阳性	假阴性	敏感度(%)	特异度(%)
Martin ^[21]	14例,未区分炎性关节炎	2	1	80	79
Frangiamore ^[20]	116例,未区分炎性关节炎	2	1	NA	NA
Deirmengian ^[10]	95例,11例炎性关节炎	NA	NA	100	100
Deirmengian ^[11]	149例,35例炎性关节炎	5	1	97.3	95.5

IL-6水平在6项研究中被提及,但没有一项特别针对炎性关节炎患者^[9,10,14,17,22]。Colvin等报道了白细胞酯酶应用于PJI诊断,但是同样未提及炎性关节炎患者^[23]。

现已发表的涉及炎性关节炎患者PJI诊断的研究由于样本量过少,而存在不可避免的局限性。没有一个滑液标志物在炎性关节炎PJI患者中具有较高的敏感度和特异度。相比于一般患者,滑液白细胞计数、血清CRP、 α -防御素在炎性关节炎PJI患者中的诊断值都偏高;这些指标的值与伴有炎性关节炎的非感染患者的值存在一定程度的重叠。

血清ESR和CRP是PJI诊断较为敏感的指标,但是特异度欠佳,特别是在炎性关节炎患者中,容易出现假阳性的情况^[16,24-26]。相比于两项指标单用,两项指标联用可获得更佳的准确度^[24,25,27]。然而这些指标的截断值应用于炎性关节炎患者时会有些许差异。Dizdaveric等发现炎性关节炎患者的ESR和CRP水平比非炎性关节炎患者高^[28]。相关文献较少,还有待进一步研究去发现炎性关节炎患者诊断PJI的截断值是否与一般人群不同。这些截断值受多因素影响,包括穿刺时间、抗类风湿性关节炎药物或其他治疗、炎症的时相(急性发作或相对控制期)。

值得注意的是脂肪组织可影响IL-6的水平^[29],肥胖

患者 IL-6 水平或高于一般患者。此外,金属腐蚀会影响血清 CRP、ESR 水平以及滑液 α -防御素水平^[18],使得 PJI 的诊断变得困难。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016; 10: 654-661. doi: 10.2174/1874325001610010654.
- [2] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [3] Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev*. 2016; 1: 275-278. doi: 10.1302/2058-5241.1.160019.
- [4] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [5] Parvizi J, Gehrke T. International consensus group on periprosthetic joint infection. definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [6] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [7] Tetreault MW, Wetters NG, Moric M, Gross CE, Della Valle CJ. Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3997-4003. doi: 10.1007/s11999-014-3828-y.
- [8] Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 99-103.e1. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.025.
- [9] Erdemli B, Özbek EA, Başarir K, Karahan ZC, Öcal D, Biriken D. Proinflammatory biomarkers' level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018; 52: 143-147. doi: 10.1016/j.aott.2017.11.002.
- [10] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3254-3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [11] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1439-445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
- [12] Kawamura M, Kobayashi N, Inaba Y, Tomoyama A, Choe H, Tezuka T, et al. The usefulness of synovial fluid C-reactive protein for periprosthetic hip joint infection. <http://www.ors.org/Transactions/63/2178.pdf> 2017.
- [13] Mühlhofer HML, Knebel C, Pohlh F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J, et al. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop*. 2018; 42: 265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2.
- [14] Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 as inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1105-1109. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.014.
- [15] Lenski M, Scherer MA. Diagnostic potential of inflammatory markers in septic arthritis and periprosthetic joint infections: a clinical study with 719 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2015; 47: 399-409. doi: 10.3109/00365548.2015.1006674.
- [16] Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 594-600. doi: 10.2106/JBJS.J.01318.
- [17] Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Farias Kovac M, Zhang X, Daly TM, et al. Neer Award 2015: Analysis of cytokine profiles in the diagnosis of periprosthetic joint infections of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26: 186-196. doi: 10.1016/j.jse.2016.07.017.
- [18] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? A prospective study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 408-415. doi: 10.1007/s11999-016-4906-0.
- [19] Partridge DG, Gordon A, Townsend R. False-positive synovial fluid alpha-defensin test in a patient with acute gout affecting a prosthetic knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017; 27: 549-551. doi: 10.1007/s00590-017-1942-8.
- [20] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -Defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection-best available test? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 456-460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.
- [21] Martin E, Qamar F, Ng A, Koch L, Shetty A. Synovasure are we really sure? (Presentation). *Br Hip Soc Annual Mtg*. 2015. https://www.britishhipociety.com/uploaded/Joint_Hip_2015_Final_Program_x_web.pdf (accessed July 18, 2018).
- [22] Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014; 9: e89045. doi: 10.1371/journal.pone.0089045.
- [23] Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal Radiol*. 2015; 44: 673-677. doi: 10.1007/s00256-015-2097-5.
- [24] Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: e444-e449. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
- [25] Greidanus NV, Masri BA, Garbus DS, Wilson SD, McAlindin MG, Xu M, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1409-1416. doi: 10.2106/JBJS.D.02602.
- [26] Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 2102-2109. doi: 10.2106/JBJS.I.01199.
- [27] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1869-1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
- [28] Dizdaveric IA, Cashman B, Parvizi J. ESR and CRP serology in inflammatory and non-inflammatory arthritis patients undergoing joint revision surgery. (Presentation). *Williamsburg, VA: EOA 42nd Annual Mtg*. 2011.
- [29] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316: 129-139. doi: 10.1016/j.mcc.2009.08.018.

Arthur Malkani, AliSina Shahi, Samrath Bhimani

问题 3: 早前抗生素的使用是否会影响实验室检查的准确性?

建议: 是的,过早使用抗生素可影响 PJI 诊断的准确性。我们强烈建议内科医生避免对怀疑 PJI 的患者过早给予抗生素治疗;除非患者由于败血症出现严重的全身情况不稳定,否则应当在与骨科医生沟通和讨论之后再给予抗生素治疗。

证据强度: 强。

代表投票: 同意: 97%;反对: 2%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

PJI 是骨科面临的最具挑战性的问题之一^[1]。PJI 的可行的诊断方式目前有限。举例来说, PJI 患者中 7%~12% 的患者培养阴性^[2-5]。培养阴性患者使得诊断变得复杂且充满不确定性。

根据 2018 年 PJI 的定义, PJI 诊断的两大基石之一即两次培养阳性^[6]。很多研究显示抗生素的滥用会使得培养阴性率提高。Berbari 等^[3]回顾了 897 例 PJI 患者, 60 例 (7%) 为培养阴性。在培养阴性患者中 53% 先前使用过抗生素。因此作者得出结论, 在获取标本前使用抗生素会使得培养阴性率增加。Parvizi 等^[7]回顾了培养阴性的 PJI, 发现获取标本前使用抗生素是培养阴性的主要原因。

其他诊断检查也受抗生素使用的影响。Shahi 等^[8]回顾了 182 例 PJI 患者(根据 MSIS 诊断标准获得确诊), 其中 65 例患者 2 周内使用过抗生素。研究结果与先前相符, 过早使用抗生素可使培养阴性患者显著增加。此外 ESR、CRP、滑液白细胞计数、中性粒百分比等水平在先前使用抗生素的患者中会显著降低, 相应指标的敏感度也会显著降低。

为了找到这一问题的解决途径, 有作者在另一项研究中^[9]回顾了 4 个中心 106 例髌膝关节置换术后 PJI 患者, 30 例 (28%) 患者过早使用抗生素, 76 例 (72%) 没有过早使用抗生素。使用 MSIS 推荐的诊断阈值, 比较两组患者的 ESR、CRP、滑液白细胞计数、中性粒百分比以及滑液 α -防御素指标的敏感度。发现除 α -防御素之外, 过早使用抗生素组上述指标敏感度显著降低。作者建议对于疑似 PJI 但过早使用过抗生素的患者, 或可用关节液 α -防御素来作为 PJI 诊断的指标。

在 PJI 明确诊断前使用抗生素可显著增加 PJI 诊断的难度。我们建议抗生素应在 PJI 诊断明确后使用, 除非患

者存在危及生命的败血症。PJI 的标准治疗是翻修手术, 而过早使用抗生素对患者并没有什么好处。我们必须区分在手术前 2 小时内使用的预防性抗生素和用来试图治愈 PJI 的治疗性抗生素。预防性用药不影响术中培养结果^[10,11]。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev.* 2016; 1: 275 - 278. doi: 10.1302/2058 - 5241.1.160019.
- [2] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1113 - 1119. doi: 10.1086/522184.
- [3] Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2238 - 2243. doi: 10.1007/s11999 - 010 - 1254 - 3.
- [4] Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. *Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. Arch Orthop Trauma Surg.* 2000; 120: 570 - 574.
- [5] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection; what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88 Suppl 4: 138 - 147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [6] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1309 - 1314. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [7] Parvizi J, Erkokoc OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 430 - 436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
- [8] Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, Chen A, Restrepo C, Zmistowski B, et al. Premature therapeutic antimicrobial treatments can compromise the diagnosis of late periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2244 - 2249. doi: 10.1007/s11999 - 015 - 4142 - z.
- [9] Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, Higuera C, Frangiamore S, Bingham J, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 47: 1610 - 1615. doi: 10.1007/s11999 - 016 - 4726 - 2.
- [10] Burnett RSJ, Aggarwal A, Givens SA, McClure JT, Morgan PM, Barrack RL. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 127 - 134. doi: 10.1007/s11999 - 009 - 1014 - 4.
- [11] Ghanem E, Parvizi J, Clohisy J, Burnett S, Sharkey PF, Barrack R. Perioperative antibiotics should not be withheld in proven cases of periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 44 - 47. doi: 10.1097/BLO.0b013c318065b780.

● ● ● ● ●
Maureen Lynch, James Huddleston

问题 4: 微生物的种类(如真菌、丙酸痤疮杆菌、金黄色葡萄球菌)是否会影响急、慢性 PJI 患者血清或滑液标志物的诊断阈值?

建议: 是的。越来越多的研究数据显示, 微生物的种类会影响大多数用于急、慢性 PJI 诊断的血清和滑液生物标志物的诊断阈值。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

当前, PJI 的诊断仍是一项充满挑战性的工作。目前还没有一项绝对的诊断试验能够百分之百确诊 PJI, 临床医生应根据掌握的资料进行综合判断。AAOS^[1,2] 和

ICM^[3] 目前建议将 ESR 和血清 CRP 作为 PJI 筛查的一线检查项目, 因为这两个指标在疑似 PJI 的患者中有很高的敏感度。此外, 如果临床高度怀疑 PJI 或者血清学指标有升高, 常会通过关节穿刺抽液进行滑液白细胞计数和中性粒百分比及白细胞酯酶的检测。其他一些血清学指标包

括 IL-6、D-二聚体、TNF- α 、细胞间黏附分子-1 以及脂多糖结合蛋白等；滑液指标包括白细胞计数、中性粒细胞百分比、CRP、IL-6、IL-8、白细胞酯酶和 α -防御素等^[4,5]。总体来说，滑液指标比血清学指标准确度更好^[6-9]。

尽管不同微生物由于侵袭力不同引起的炎症反应的强弱程度不同，上述这些生物标志物的变化程度也同时取决于患者的机体做出相应反应的能力^[10]，除此之外还受到包括使用抗生素在内的其他很多因素的影响^[11]。

抗生素的使用会降低炎性指标的水平，致病微生物在宿主体内诱发免疫反应的能力也会影响这些炎性指标水平的高低。低毒力细菌（如痤疮丙酸杆菌和凝固酶阴性的葡萄球菌）感染的患者炎性指标水平相对较低，应用一般的截断值诊断 PJI 会使得假阴性率增加^[12]。如果真的是这样的话，我们可能需要在诊断标准当中使用不同的诊断阈值。两项最近发表的研究强调了这一问题。一项研究指出滑液 CRP 水平与感染的细菌种类有关，假阴性患者多为表皮葡萄球菌或真菌感染^[13]。另一项研究显示表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、放线菌、棒状杆菌、真菌、结核杆菌等低毒力致病菌感染的 PJI 患者的血清炎症指标出现假阴性较为常见^[14]。

罗斯曼研究所最新数据显示微生物种类的确影响血清及滑液生物标志物水平^[15]。这项 15 年的回顾性研究的目的是为了确定不同致病菌的生物标志物水平是否不同，以及是否可以为每种致病菌找到新的生物标志物诊断阈值。研究结果显示传统的侵袭力更高的微生物如耐药菌、金黄色葡萄球菌等可致更高的炎性标志物水平，低毒性感染或者培养阴性患者的炎性标志物水平较低。研究者在滑液标志物、白细胞计数以及中性粒细胞百分比上也观察到了类似的结果。因此，特定的微生物可影响常规检测的假阴性率以及用于诊断 PJI 的常规滑液和血清学指标的高低。该研究列出了按照致病菌种类加以分层分析的每个生物标志物的新截断值，这些值在不同的致病菌感染的情况下差异较大。由于滑液和血清炎性指标的诊断准确性受致病菌种类影响较大，可能出现假阴性的情况，临床医生根据多因素综合分析从而提出疑似 PJI 的诊断就显得非常重要，尤其是在面对凝固酶阴性葡萄球菌和培养阴性的患者时。这类患者的血清 CRP、ESR 和滑液白细胞计数及中性粒细胞百分比通常会比较低。正因为某些致病菌感染时常规生物标志物检验的敏感度比较低，临床医生应认识到在这些特定细菌感染时常规检验指标可出现较高的假阴性率。

尽管根据不同的致病菌确定实验室检查诊断指标的准确性需要很大的样本量，文献中相关证据较少，还是有不少研究提出，诊断性检查的敏感性依赖于致病菌的种类。Deirmengian 等^[13]发现滑液 CRP 中位数在低毒力感染中显著低于高毒力菌感染（15.10 mg/L vs. 32.70 mg/L, $P < 0.0001$ ）。Perez-Prieto 等^[16]也发现 PJI 病例中 CRP

和 ESR 的假阴性率可分别达 32% 和 23%。在这项研究中，超过半数患者为低毒力菌、凝固酶阴性葡萄球菌或痤疮丙酸杆菌感染。相似的，在我们的研究中^[17]，血清炎症指标在低毒感染、培养阴性的患者中更低。

一些特定的细菌可降低患者的免疫反应，而有些则会增强患者的免疫反应，这可以解释为什么不同细菌感染的患者手术中发现的脓液量不同。Alijanipour 等^[18]的一项研究显示，术中发现脓液概率较高的是链球菌（88%）和金黄色葡萄球菌（85%），高于凝固酶阴性葡萄球菌（73%）和革兰阴性菌（73%， $P = 0.04$ ）。尽管骨科相关文献中没有太多关于细菌毒力对炎症标志物指标的具体影响的单独数据，但是我们经常可以在一些低毒细菌（痤疮丙酸杆菌）感染的肩关节 PJI 患者看到这类情况。利用之前设定的 30 mm/h 和 10 mg/L 作为截断值来诊断肩关节假体周围感染时，ESR 和 CRP 敏感度较差^[19]。这可能是由于痤疮丙酸杆菌毒力较低所致，需要优化相应的截断值来反映感染的存在。相似地，在我们的研究中，生物标志物敏感度在不同的微生物之间存在较大差异，因此最佳的截断值应根据定植微生物的种类来决定。

然而并不是所有的标志物都受到细菌种类的影响。滑液中性粒细胞在感染时分泌特定的蛋白质，这些蛋白质（例如 α -防御素）的敏感度特异度高于 96%^[6,20,21]。一项研究回顾了同时做了滑液培养的 1937 例患者^[8]。从 244 例 α -防御素和培养均阳性的滑液标本中分离出来的病原菌，被按照诸如革兰染色、物种、毒力、致病性和关节来源等特征进行分组。 α -防御素阴性的样品作为非感染对照组。 α -防御素试验在大部分常见致病菌引起的 PJI 中都是阳性的。无论病原菌的革兰染色情况、毒力、致病性或解剖学来源如何， α -防御素水平都没有差异。无论病原菌种类、革兰染色情况、生物体的种属或毒力如何， α -防御素都给出了一致的结果，可以在取得滑液用于 PJI 检查时，将其作为评估 PJI 的标准诊断工具。

由于疾病发生较罕见，关于真菌和结核感染导致的 PJI 的文献很少。真菌 PJI 仅占有 PJI 的 1%^[22]。尽早明确导致 PJI 的病原微生物可帮助我们选择合适的抗生素，以达到更好的治疗结果。真菌感染导致的 PJI 患者体内血清炎症指标的特点还未被充分评估。在一项单中心的研究中，44 例真菌 PJI 患者与 59 例包括凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和链球菌在内的细菌性 PJI 患者在 CRP 和 ESR 上进行比较^[23]。真菌 PJI 的 ESR 平均值为 40 mm/h（95%CI 30~50 mm/h），细菌 PJI 为 41 mm/h（95%CI 33~49 mm/h）， $P = 0.61$ ；真菌 PJI 的 CRP 为 42 mg/L（95%CI 22~62 mg/L），细菌 PJI 的 CRP 为 65 mg/L（95%CI 43~88 mg/L）， $P = 0.42$ 。这些血清炎症指标无法区分细菌还是真菌 PJI。由于真菌性 PJI 较为罕见，多中心协作研究是进一步探讨这些问题的可行办法。

（王津·译 胡如印/王俏杰·审校）

参考文献:

- [1] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 760 - 770.
- [2] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 771 - 772.
- [3] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 77 - 83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040.
- [4] Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res.* 2018; 7: 85 - 93. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323.
- [5] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077 - 2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [6] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3254 - 3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [7] Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MB, Klika AK, Barsoum WK, Rueda CA. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: 763 - 772. doi: 10.5438/JAAOS-D-16-00548.
- [8] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection responds to a wide spectrum of organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2229 - 2235. doi: 10.1007/s11999-015-4152-x.
- [9] Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: and the winner is? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S232 - S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
- [10] Casadevall A, Pirofski L. The damage-response framework of microbial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2003; 1: 17 - 24. doi: 10.1038/nrmicro732.
- [11] Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, Chen A, Restrepo C, Zmistowski B, et al. Premature therapeutic antimicrobial treatments can compromise the diagnosis of late periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2244 - 2249. doi: 10.1007/s11999-015-4142-z.
- [12] Gomez E, Patel R. Laboratory Diagnosis of prosthetic joint infection, part I. *Clin Microbiol Newsl.* 2011; 33: 55 - 60. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2011.03.004.
- [13] Deirmengian CA, Citrano PA, Gulati S, Kazarian ER, Stave JW, Kardos KW. The c-reactive protein may not detect infections caused by less-virulent organisms. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 152 - 155. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.060.
- [14] McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 939 - 944. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35500.
- [15] Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Rev.* 2016; 1: 275 - 278. doi: 10.1302/2058-5241.1.160019.
- [16] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorli L, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop.* 2017; 41: 1315 - 1319. doi: 10.1007/s00264-017-3430-5.
- [17] McNicholas S, Talento AF, O'Gorman J, Hannan MM, Lynch M, Greene CM, et al. Cytokine responses to staphylococcus aureus bloodstream infection differ between patient cohorts that have different clinical courses of infection. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 580. doi: 10.1186/s12879-014-0580-6.
- [18] Aljanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1403 - 1406.
- [19] Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1878 - 1884. doi: 10.1128/JCM.01686-08.
- [20] Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 4006 - 4009. doi: 10.1007/s11999-014-3900-7.
- [21] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1439 - 1445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
- [22] Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. Candida prosthetic infections: case series and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 890 - 895. doi: 10.3109/00365548.2010.498023.
- [23] Bracken CD, Berbari EF, Hanssen AD, Mabry TM, Osmon DR, Sierra RJ. Systemic inflammatory markers and aspiration cell count may not differentiate bacterial from fungal prosthetic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3291 - 3294. doi: 10.1007/s11999-014-3631-9.

Robert Barrack, Jess H. Lonner, Yale Fillingham

问题 5: 术中革兰染色来诊断 SSI/PJI 的准确性如何?

建议: 术中革兰染色诊断 PJI 不可靠,其敏感度低,假阴性率高,因此不推荐其用于 SSI/PJI 的诊断。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 95%;反对: 4%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

革兰染色是在处理用作细菌培养的标本时的常规步骤之一。在过去 20 年里,将革兰染色用于诊断疼痛或失效的全髋和全膝关节是否存在 PJI 的诊断准确性受到人们质疑^[1-5]。

总的来讲,文献中的结果证明革兰染色诊断 PJI 的能力非常差,表 1-2-5 总结了文献中报道的革兰染色在 TJA 翻修中诊断的敏感度和特异度。

尽管革兰染色的诊断准确性不高,我们还需要考虑常规革兰染色的成本。Della Valle 等指出单次革兰染色的花费是 14.30 美元,考虑到敏感性较差的问题,每获得一次正确阳性值的成本高达 598.85 美元^[2]。因此我们建议在诊断 PJI 时放弃使用革兰染色。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

表 1-2-5 人工关节翻修手术中革兰染色的诊断价值汇总

作者	手术	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Kraemer ^[6]	THA 翻修	23	100	100	81
Chimento ^[3]	TJA 翻修	0	0	0	0
Barrack ^[4]	TKA 翻修	10	100	未计算	未计算
Atkins ^[5]	TJA 翻修	6	99.70	未计算	未计算
Della ^[2]	TJA 翻修	14.70	98.80	71.40	85.40
Spangehl ^[1]	THA 翻修	19	98	63	89
Banit ^[7]	TJA 翻修	43	100	未计算	未计算

(续表)

作者	手术	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
Ko ^[8]	TJA 翻修	0	0	0	0
Parvizi ^[9]	TJA 翻修	35	97	94	54
Parvizi ^[9]	TJA 翻修	22	100	100	50
Ghanem ^[10]	THA 翻修	31	100	100	79
Ghanem ^[10]	TKA 翻修	30	100	98	70
Morgan ^[11]	TKA 翻修	27	99.90	98.50	79
Johnson ^[12]	THA 翻修	9.80	100	100	62
Oethinger ^[13]	TJA 翻修	23	92	未计算	未计算
Oethinger ^[13]	TJA 翻修	9	99	未计算	未计算
Zywił ^[14]	TKA 翻修	7	99	92	57

参考文献:

- [1] Spanghel MJ, Masterson E, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 952-956.
- [2] Della Valle CJ, Scher DM, Kim YH, Oxley CM, Desai P, Zuckerman JD, et al. The role of intraoperative gram stain in revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 500-504.
- [3] Chimento GF, Finger S, Barrack RL. Gram stain detection of infection during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78:

- 838-839.
- [4] Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ. The Coventry Award. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 8-16.
- [5] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2932-2939.
- [6] Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J. Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993; 8: 611-616.
- [7] Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 230-238.
- [8] Ko PS, Ip D, Chow KP, Cheung F, Lee OB, Lam JJ. The role of intraoperative frozen section in decision making in revision hip and knee arthroplasties in a local community hospital. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 189-195.
- [9] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4: 138-147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [10] Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, Joshi A, Barrack R, Parvizi J. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to gram stain? *Acta Orthop*. 2009; 80: 37-40.
- [11] Morgan PM, Sharkey P, Ghanem E, Parvizi J, Clohisey JC, Burnett RSJ, et al. The value of intraoperative gram stain in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 2124-2129. doi: 10.2106/JBJS.H.00853.
- [12] Johnson AJ, Zywił MG, Stroh DA, Marker DR, Mont MA. Should gram stains have a role in diagnosing hip arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2387-2391. doi: 10.1007/s11999-009-1216-9.
- [13] Oethinger M, Warner DK, Schindler SA, Kobayashi H, Bauer TW. Diagnosing periprosthetic infection: false-positive intraoperative gram stains. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 954-960. doi: 10.1007/s11999-010-1589-9.
- [14] Zywił MG, Stroh DA, Johnson AJ, Marker DR, Mont MA. Gram stains have limited application in the diagnosis of infected total knee arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2011; 15: e702-e705. doi: 10.1016/j.ijid.2011.05.015.

Muhammad Kazim Rahim Najjad, Kier Blevins

问题 6: 降钙素原 (procalcitonin, PCT) 在骨科患者中诊断 SSI/PJI 是否有价值?

建议: 否。文献表明,其他生物标志物在判断骨科患者是否存在感染时的诊断价值优于 PCT 检测。

证据强度: 强。

代表投票: 支持: 92%; 反对: 3%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

PJI 仍然是 TJA 最具挑战性的并发症之一。由于 PJI 的症状通常是非特异性的, 并且目前没有可用的实验室检查金标准, PJI 难以精确诊断^[1,2]。因此, 确定用于诊断 PJI 的最有价值的标志物, 从而及时对 PJI 患者加以治疗仍然是非常必要的。目前血清生物标志物如 ESR、CRP 和 WBC 计数不足以单独诊断 PJI^[3]。多个聚焦新型生物标志物诊断准确性的研究表明, PCT 血清检测可能是一种有用的生物标志物, 因为它可以快速评估并具有高特异性^[4-6]。

Shen 等于 2013 的一项荟萃分析发现, 血清 PCT 有一定的应用价值, 但仅作为诊断化脓性关节炎和(或)骨髓炎的诊断工具^[7]。Bottner 等和 Worthington 等也指出血清 PCT 仅是全身细菌感染的准确标志物, Bottner 等指出

PCT 的有效性有限, 可作为全身感染的确诊试验, 而不适合用于诊断 PJI, 并且仅可用于 IL-6 和 CRP 筛查后, 原因是 PCT 特异性较高 (0.98), 而敏感性较低 (0.33)^[8]。Yuan 等进行了一项小样本的前瞻性研究, 对 74 例 THA 翻修病例进行了检查, 并将术前 PCT 与 WBC 计数和 CRP 进行了比较, 以确定哪种检查是最有价值的诊断标志物^[9]。血清 PCT、CRP 和 WBC 计数的 AUC 分别为 0.851 (95%CI 0.773~0.929), 0.830 (95%CI 0.751~0.910) 和 0.633 (95%CI 0.518~0.747), 显示 PCT 和 CRP 的诊断准确性显著高于 WBC 计数 ($P < 0.05$)。这项研究的病例数相对较少, 并且 PCT 与 CRP 的诊断价值没有显著差异。

与此不同的是, Worthington 等研究了 TJA 翻修中预测感染的因子, 发现血清 PCT 在鉴别感染性松动和无菌性松动上面没有价值, 而 CRP ($P = 0.0001$)、ESR ($P = 0.0001$) 和 WBC ($P = 0.003$) 则具有鉴别诊断能力^[10]。

Ettinger 等在他们的研究中对翻修患者进行了仔细的检查以区别低毒性和感染和无菌性松动,他们的研究结果证明,联用 IL-6 和 CRP 比使用 PCT 作为诊断标志物具有更高的准确性^[11]。

类似地,Sousa 等的研究也发现滑液 PCT 无法鉴别 PJI 和非 PJI 患者^[12]。这些研究证实 PCT 的诊断价值在血清中而非在滑液中。

此外,Drago 等表明,PJI 患者和非 PJI 患者血清 PCT 水平没有差异,并认为只有 IL-6 是 PJI 的准确诊断标志物^[13]。同样,最近 Yoon 等在 2018 年进行的一项荟萃分析中将 PCT 与 IL-6 诊断 PJI 的能力进行了比较^[14],与血清 PCT 相比,IL-6 的诊断能力要优越得多。他们认为 PCT 作为一种排除性诊断工具是无用的,因为它具有较高的阴性似然比,而 IL-6 则具有更高的诊断价值,因为其 AUC 为 0.93(95%CI 0.91~0.95),而 PCT 的 AUC 为 0.83(95%CI 0.79~0.86)。

2017 年,Xie 等进行的荟萃分析比较了 α -防御素与 PCT 两者的 PJI 诊断效用,发现 α -防御素在特异性(0.95 vs. 0.92)、阳性似然比(19.6 vs. 6.8)和 AUC(0.99 vs. 0.76)方面都优于血清 PCT^[15]。这表明,与血清 PCT 相比, α -防御素用于诊断 PJI 的价值更大。

上述大多数研究提供了无可辩驳的证据,证明血清 PCT 在检测患者 PJI 的诊断能力方面没有用处,而且这些文献还证明了还有其他多种远远优于血清 PCT 的 PJI 诊断检验方法。总言之,考虑到目前 PCT 应用于 PJI 暂无可靠的文献支持,我们建议应用其他更优的指标代替 PCT 来诊断 PJI。

(王津·译 胡如印/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N

- Engl J Med. 2004; 351: 1645 - 1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [2] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? J Bone Joint Surg Am. 2006; 88 Suppl 4: 138 - 147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [3] Matsen Ko L, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. Orthop Clin North Am. 2016; 47: 1 - 9. doi: 10.1016/j.ocl.2015.08.003.
- [4] Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, et al. Serum procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. J Orthop Surg Res. 2013; 8: 19. doi: 10.1186/1749-799X-8-19.
- [5] Alvand A, Rezapoor M, Parvizi J. The role of biomarkers for the diagnosis of implant-related infections in orthopaedics and trauma. Adv Exp Med Biol. 2017; 971: 69 - 79. doi: 10.1007/5584_2017_11.
- [6] Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. J Knee Surg. 2014; 27: 259 - 265. doi: 10.1055/s-0034-1371768.
- [7] Shen CJ, Wu MS, Lin KH, Lin WL, Chen HC, Wu JY, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol. Infect Dis. 2013; 32: 807 - 814. doi: 10.1007/s10096-012-1812-6.
- [8] Bottnar F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement. J Bone Joint Surg Br. 2007; 89: 94 - 99. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485.
- [9] Yuan K, Li WD, Qiang Y, Cui ZM. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein for the diagnosis of periprosthetic joint infection before revision total hip arthroplasty. Surg Infect (Larchmt). 2015; 16: 146 - 150. doi: 10.1089/sur.2014.034.
- [10] Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. Br J Biomed Sci. 2010; 67: 71 - 76.
- [11] Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. Clin Infect Dis. 2015; 61: 332 - 341. doi: 10.1093/cid/civ286.
- [12] Sousa R, Serrano P, Gomes Dias J, Oliveira JC, Oliveira A. Improving the accuracy of synovial fluid analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection with simple and inexpensive biomarkers. Bone Joint J. 2017; 99 - B: 351 - 357. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0684.R1.
- [13] Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011; 24: 433 - 440. doi: 10.1177/039463201102400216.
- [14] Yoon JR, Yang SH, Shin YS. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2018; 42: 1213 - 1226. doi: 10.1007/s00264-017-3744-3.
- [15] Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and α -defensin for diagnosis of periprosthetic joint infections. J Arthroplasty. 2017; 32: 1387 - 1394. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.001.

2.3 病原菌分离(培养)

Ruyin Hu, Ana Lucia Munhoz Lima, Olivier Cornu

问题 1: 如何提高术中标本培养的阳性率?

建议: 术中收集组织标本时,每份组织样本应使用单独的无菌标本瓶收集,将其直接接种到培养瓶中后尽快送往实验室。至少收集 3~5 份假体周围组织标本。如果有可能,最好采集来源于植入关节表面的标本。由于诊断准确性差,应避免使用拭子培养。还应尽可能收集关节液,并接种到血培养瓶中培养。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 96%;反对: 4%;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

明确致病菌是 PJI 治疗的关键。除明确诊断外,还有助于制订敏感的抗生素方案来根治感染和挽救关节。无法明确病原菌可导致潜在的毒副作用,增加治疗费用,甚至感染无法控制^[1,2]。因此需要制订关于术中标本采集的标准化流程的共识,包括最佳的样本类型、最佳的样本数量以及最适合的运送方法。

关于术中采集样本的方法,先前的研究已经证明组织培养比拭子培养对诊断 PJI 具有更高的灵敏度和特异性,因此应该避免使用拭子培养^[3-5]。最合适的术中样本包括组织标本、关节液和假体组件或整套假体。每份组织样本应使用单独的无菌标本瓶收集,防止样本交叉污染和保证可以获得独立的样本^[6]。为了能够找到有明显炎症和异常的组织,活检样本最好是取自滑膜层细胞或者假体周围^[7]。应优先从假体-骨交界面处取材,因为这些样本最有可能产生阳性结果^[8-10]。准备对关节周围组织进行组织学检查时,同一部位应取两份样本同时做组织病理学和病原学检查,有助于结果相互验证。

明确病原菌所需的最佳的术中样本数量已被广泛研究。早期的研究表明,取 5 或 6 份样本可以达到最高的灵敏度和特异性^[11-15]。最近的研究使用不同的培养基培养,试图减少所需样本的数量,从而减少目前诊断模式所带来的技术和经济上的影响。在一项前瞻性多中心研究中,Bemer 等证明,只要每个样本使用 3 种不同的培养基(包括血培养瓶)进行培养,明确病原菌所需的最小样本数量可以减少到 4 份^[10]。Peel 等^[16]还证明,将 3 份假体周围组织样本接种到血培养瓶或者将 4 份假体周围组织样本接种到标准平板和肉汤培养基中,能提高 PJI 的诊断准确性。Gandhi 等^[17]也使用 ROC 曲线分析证明培养阳性所需的最佳样本数是 4 份。因此,我们建议采集 4 份组织样本,在不影响特异性的情况下能提供最佳的灵敏性。

应尽可能采集关节液,因为它可以用于培养和检测常用的 PJI 生物标志物^[18]。就检测出感染微生物而言,将关节液接种到血培养瓶中的敏感性高于传统培养方法^[4,19,20]。

目前没有结论性的研究来评估骨科样本所用的运送培养基的性能,因为运送系统的性能根据温度、运送时间和细菌菌株而不同。一般来说,既往报道表明样本在 4℃ 时能良好保存^[5]。标本应尽快送达实验室,实验模型表明延迟 6 小时送达细菌产量将显著下降^[21]。后一项研究表明,样本送达实验室的最佳时间约为 2 小时。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Yoon HK, Cho SH, Lee DY, Kang BH, Lee SH, Moon DG, et al. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: epidemiology, diagnosis and treatment. *Knee Surg Relat Res.* 2017; 29: 155-164. doi: 10.5792/ksrr.16.034.
- [2] Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 235-240.
- [3] Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3196-3203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y.
- [4] Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2238-2243. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3.
- [5] Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schönheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 309-316. doi: 10.1099/jmm.0.035303-0.
- [6] Drago L, De Vecchi E. Microbiological diagnosis of implant related infections. In: Drago L, editor. A modern approach to biofilm related orthopaedic implant infections. Springer. 2017; 51-68.
- [7] Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 956-964. doi: 10.1007/s11999-012-2474-5.
- [8] Bjerkan G, Witsø E, Nor A, Viset T, Løseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 572-581. doi: 10.1099/jmm.0.036087-0.
- [9] Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol.* 2011; 24: 579-584. doi: 10.1038/modpathol.2010.219.
- [10] Bemer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: a clinical and microbiological prospective multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 385-391. doi: 10.1128/JCM.02497-15.
- [11] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2932-2939.
- [12] Kamme C, Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 201-207.
- [13] DeHaan A, Huff T, Schabel K, Doung YC, Hayden J, Barnes P. Multiple cultures and extended incubation for hip and knee arthroplasty revision: impact on clinical care. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 59-65. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.037.
- [14] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1403-1409. doi: 10.1086/592973.
- [15] Mikkelsen DB, Pedersen C, Højbjerg T, Schönheyder HC. Culture of multiple peroperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties. *APMIS* 2006; 114: 449-452. doi: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm_428.x.
- [16] Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 234-243. doi: 10.1128/JCM.01914-16.
- [17] Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, Lee GC. How many cultures are necessary to identify pathogens in the management of total hip and knee arthroplasty infections? *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2825-2828. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.009.
- [18] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [19] Levine BR, Evans BG. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 222-231.
- [20] Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2001; 39: 4468-4471. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001.
- [21] Van Cauter M, Cornu O, Yombi JC, Rodriguez-Villalobos H, Kaminski L. The effect of storage delay and storage temperature on orthopaedic surgical samples contaminated by staphylococcus epidermidis. *PLoS One.* 2018; 13: e0192048. doi: 10.1371/journal.pone.0192048.



问题 2: 有哪些方法可以提高 SSI/PJI 微生物培养的阳性率?

推荐: 应至少取得 4 份术中培养样本以提高培养的阳性率。有限的证据建议通过培养滑膜、关节液或假体周围组织样本更可能明确病原菌。应将样本接种在血培养瓶中,并使用营养丰富的培养基(例如巧克力琼脂平板和 Schaedler 肉汤)或珠磨处理后加入肉汤培养基可以提高培养的阳性率。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 86%;反对: 9%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

明确病原菌对于 SSI 和 PJI 的诊断和治疗至关重要^[1-3]。来自同一关节的组织或关节液两次培养出相同的病原菌仍然是诊断 TJA 后 PJI 的主要标准之一。这也是 2013 年和 2018 年 PJI 定义的“主要”标准^[2,4]。有 7%~35%^[5-9]的患者虽然符合感染的其他诊断标准,但无法培养出病原菌,将其定义为“培养阴性”的 PJI 患者^[3]。一般而言,优化培养产出结果有助于制订手术和抗生素方案,提高治疗成功的可能性,对于“培养阴性”的 PJI 患者尤其如此。

优化培养流程的方法分为术前、术中和术后措施三大类。关于术前措施,AAOS 临床实践指南建议停用抗生素至少 2 周后再进行关节穿刺培养(中等推荐)^[1]。如果初次培养阴性,建议再次穿刺(膝关节推荐等级为共识,髋关节推荐等级为中等)。最后,如果怀疑 PJI 但未确诊,建议停用抗生素治疗,从而争取在术前或术中明确病原菌(强烈推荐)^[1]。优化培养流程的术中措施包括:在冲洗之前获得多份培养样本并从典型的区域(即髓内、假体界面)获得培养样本。收集样本应采用无菌标本瓶,并立即转移到运送培养基中,样本收集完成后应尽快送往实验室。

术后措施包括选择合适的培养基、样本珠磨处理、及时送往实验室并处理、假体超声裂解以及培养持续时间等。我们现在讨论的这个问题主要涉及以下内容:最佳的术中培养标本样本数量是多少,应该采集什么类型的培养样本,应该在哪些区域取样,珠磨处理是否增加培养的阳性率以及什么是最佳的培养基。其他关于优化培养产出的措施将在 ICM 的其他问题当中进行讨论。

AAOS 临床实践指南建议在手术时获得多份培养样本(强烈推荐),但没有提供数字。2013 年 ICM 建议在怀疑或不确定 PJI 诊断的情况下获取 3~5 份培养样本(强烈共识)^[10]。以前的研究建议取 5 份培养样本^[11-13],Atkins 等首先对此进行前瞻性研究并进行统计学分析。他们分析了 297 个关节翻修患者的培养结果,发现 5~6 份培养样本能增加培养的阳性率^[14]。Bémer 等在 2016 年发表了一项前瞻性多中心性研究,该研究发现取 4 份样本,并采用 3 种不同培养基培养是非常可靠的 PJI 诊断方法,而且又能节省成本^[15]。Gandhi 等通过分析 74 个符合

MSIS 标准的 PJI 患者的培养结果,也证实最佳的样本数量为 4 份(特异性=0.61,灵敏度=0.63),增加样本量可提高敏感性但会降低特异性^[16]。最后,Peel 等证明,用常规方法培养至少需要 4 份培养样本,使用血培养瓶至少需要 3 份培养样本^[17]。有些学者提倡在使用过抗生素和低毒力病原菌感染的情况下应收集多达 10 份的培养样本^[18],但这种情况可能更适合使用新兴的技术,比如二代测序技术^[19]。

关于如何采集样本,现有的研究中关于关节液培养是否优于组织培养的结果各异^[15,16,20,21]。然而,为了增加诊断的敏感性,术中通常同时采集这两种样本^[20]。多项研究表明,拭子培养有很高的假阴性和假阳性率^[23],因此它的结果并不可靠^[7,22],2013 年 ICM 指南也强烈反对使用拭子培养^[10]。通常说,采集培养样本时应用手术刀锐性分离,用无菌的手术器械取出,并直接放入无菌瓶中。然而,据作者所知,还没有研究分析该取材流程在获得样本和提高培养阳性率方面的作用。

通常建议从髓腔内和假体-骨界面获得培养样本^[24]。但 Gandhi 等研究了单份“最佳样本”培养的问题。即从感染关节中的任何地方取出一份认为最有希望能培养出微生物的样本,进行常规需氧、厌氧培养以及额外的真菌和分枝杆菌培养^[16]。尽管这是一份视觉上看起来最可能培养出微生物的标本,但这种“最佳样本”并未增加培养的阳性率^[16]。此外,Bémer 等在一项多中心前瞻性研究中发现,关节液培养阳性率最高(91.7%),其次是假体周围组织(91.5%),而骨组织培养阳性率最低(76.6%~87.1%)^[15]。

获得培养样本后,在接种之前也可以进行珠磨处理。该过程包括将组织样本放入无菌瓶中,加入少量灭菌水和珠子(玻璃或金属),并进行机械搅动(珠磨)^[15,25]。一项研究报道使用这种方法可以提高 PJI 培养的阳性率^[25]。另一项多中心前瞻性研究发现,使用这种方法的培养阳性率高于文献报道的结果^[15]。

文献中还有报道使用其他类型的培养基来优化培养。Hughes 等回顾性分析了 805 份怀疑化脓性关节炎的关节液样本^[26],比较血培养瓶和常规琼脂平板的培养结果。与传统方法相比,血培养瓶鉴定出更多的病原菌,并且更少被污染^[26]。Font-Vizcarra 等同样回顾性分析了 2010 年的 87 例 PJI 患者^[7],他们将关节液接种在血培养瓶中,与将

假体周围组织经拭子接种到标准培养基中的结果进行比较,发现前者不仅具有较高的阳性率,还具有更高的敏感性、特异性,以及更高的阳性、阴性预测值^[7]。随后的 PJI 研究还表明与拭子培养^[27]、标准琼脂/肉汤^[28,29]相比,将假体周围组织接种到血培养瓶中提高了培养的阳性率^[28,29],并且与超声裂解液培养的敏感性相似^[30]。

最后,除了使用血培养瓶外,富集培养基或特殊的培养基用于培养的情况也被报道了。当怀疑有真菌、人畜共患菌、分枝杆菌或其他少见的微生物感染时,常规的细菌和厌氧培养往往不能培养出病原菌^[31]。当怀疑这些微生物感染时应该提醒实验室,避免意外暴露并选择合适的培养基,如脑心浸出液、胰蛋白酶大豆肉汤或巧克力琼脂培养^[31]。Bémer 等研究了何种培养基最佳的问题,发现联合运用 3 种不同的培养基是鉴定 PJI 的最有效方法(1 份血培养瓶、1 份巧克力琼脂平板和 1 份 Schaedler 肉汤)^[15]。作者还报道,巧克力琼脂平板比厌氧琼脂平板具有更高的培养敏感性,特别是对于厌氧的菌痤疮丙酸杆菌而言^[15]。

总之,有证据支持使用血培养瓶、至少收集 4 份术中培养样本(包括关节液和假体周围组织)、珠磨处理和富集培养基培养等手段可以提高 SSI/PJI 中微生物培养的阳性率。目前大多数研究集中于理想的培养样本份数和血培养瓶的使用(中等证据)。其余干预措施目前证据有限。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, et al. AAOS clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1355-1357.
- [2] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2014; 32 Suppl 1: S98-107. doi: 10.1002/jor.22553.
- [3] Parvizi J, Erkokak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 430-436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
- [4] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [5] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1113-1119. doi: 10.1086/522184.
- [6] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4: 138-147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [7] Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2238-2243. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3.
- [8] Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 132-139.
- [9] Pandey V, Chawla K, Acharya K, Rao S, Rao S. The role of polymerase chain reaction in the management of osteoarthicular tuberculosis. *Int Orthop*. 2009; 33: 801-805. doi: 10.1007/s00264-007-0485-8.
- [10] Proceedings of the international consensus meeting on periprosthetic joint infection. foreword. *J Orthop Res*. 2014; 32 Suppl 1: S2-S3. doi: 10.1002/jor.22543.
- [11] Mikkelsen DB, Pedersen C, Højbjerg T, Schønheyder HC. Culture of multiple preoperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties. *APMIS*. 2006; 114: 449-452. doi: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm_428.x.
- [12] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1403-1409. doi: 10.1086/592973.
- [13] Kamme C, Lindberg L. Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res*. 1981; 201-207.
- [14] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2932-2939.
- [15] Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: a clinical and microbiological prospective multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 385-391. doi: 10.1128/JCM.02497-15.
- [16] Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, Lee GC. How many cultures are necessary to identify pathogens in the management of total hip and knee arthroplasty infections? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2825-2828. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.009.
- [17] Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2017; 55: 234-243. doi: 10.1128/JCM.01914-16.
- [18] Zappe B, Graf S, Ochsner PE, Zimmerli W, Sendi P. Propionibacterium spp. in prosthetic joint infections; a diagnostic challenge. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128: 1039-1046. doi: 10.1007/s00402-007-0454-0.
- [19] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [20] Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 1410-1417. doi: 10.1007/s11999-010-1245-4.
- [21] Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90: 874-878. doi: 10.1302/0301-620X.90B7.20417.
- [22] Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 672-683.
- [23] Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3196-3203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y.
- [24] McPherson EJ, Patzakis MJ, Gross JE, Holtom PD, Song M, Dorr LD. Infected total knee arthroplasty. Two-stage reimplantation with a gastrocnemius rotational flap. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; 73-81.
- [25] Roux AL, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Lortat-Jacob A, Herrmann JL, Gaillard JL, et al. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 447-450. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03359.x.
- [26] Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 4468-4471. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001.
- [27] Geller JA, MacCallum KP, Murtaugh TS, Patrick DA, Liabaud B, Jonna VK. Prospective comparison of blood culture bottles and conventional swabs for microbial identification of suspected periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1779-1783. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.014.
- [28] Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles. *MBio*. 2016; 7: e01776-e01715. doi: 10.1128/mBio.01776-15.
- [29] Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, Bejon P, Atkins BL, Bowler ICJW. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC™) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 233. doi: 10.1186/1471-2334-14-233.
- [30] Yan Q, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Mandrekar JN, Osmon DR, Abdel MP, et al. Comparison of diagnostic accuracy of periprosthetic tissue culture in blood culture bottles to that of prosthesis sonication fluid culture for diagnosis of prosthetic joint infection (PJI) by use of bayesian latent class modeling and IDSA PJI criteria for classification. *J Clin Microbiol*. 2018; 56. doi: 10.1128/JCM.00319-18.
- [31] Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill FR, Osmon DR. Fungi, mycobacteria, zoonotic and other organisms in prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 451: 64-72. doi: 10.1097/01.blo.0000229337.21653.f2.

问题 3: 组织或关节液培养的最佳时间是多少? 在确认培养阴性之前, 应该常规保留培养多长时间?

建议: 培养应保持 5~7 天。怀疑低毒力微生物导致的 PJI, 或术前培养阴性, 临床高度怀疑的 PJI, 培养应保持 14~21 天。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 87%; 反对: 12%; 弃权: 1%。绝大多数, 强烈共识。

阐释

采用传统方法, 大多数常见病原微生物在几天内都可以培养出来。目前也没有理由再延长术前确定感染患者的培养时间。研究重点在于术前培养阴性、临床高度怀疑 PJI 的患者, 以及怀疑低毒力微生物感染(如痤疮丙酸杆菌和厌氧菌)的患者。虽然确认病原菌很重要, 但是目前关于培养时间仍然没有达成共识^[1]。

以前的观点普遍认为, 较长的培养时间可能增加污染概率, 导致假阳性^[2]。然而, 许多近期的研究否定了这一观点, 认为将培养时间延长至 2 周可显著提高培养敏感度而没有增加污染菌生长的风险^[1-5]。目前, 没有关于培养 1 周或 2 周的成本效益差异的研究证据。除去成本因素, 延长培养的培养时间还是非常重要的, 即便被认为是无菌性失败的病例^[6,7]。

大多数组织或关节液只需要在培养箱孵育 5 天或更短时间^[8], 然而, 有研究强调延长这一时间的重要性^[1,5,9]。Butler-Wu 等试图找出从 PJI 标本中培养出痤疮丙酸杆菌的最佳培养条件^[5]。他们采用 28 天的时间培养 198 个翻修关节的所有标本, 发现有氧和厌氧培养至少 13 天对于诊断痤疮丙酸杆菌感染是必要的。继续延长培养时间对于诊断痤疮丙酸杆菌感染没有价值。Schaffer 等在对 284 名患者进行的一项大型前瞻性研究后, 建议微生物培养应持续 14 天^[1]。虽然感染微生物培养阳性的中位时间仅为 4 天, 但是培养 13 天以后经常出现其他导致 PJI 的微生物, 进一步突出了 PJI 感染常常是多重感染的特性。比较早期和晚期检测到的微生物, 葡萄球菌、肠球菌、链球菌和肠杆菌这些致病菌通常在培养的前 7 天生长。痤疮丙酸杆菌、有氧革兰阳性杆菌和消化链球菌属通常在 7~14 天生长。

Neut 等评估了 22 名怀疑因感染而松动的患者, 通过将培养时间延长至 7 天, 细菌的检出率从 41% 提升到 64%^[4]。Bossard 等建议保存培养标本至少 10 天以检测痤疮丙酸杆菌^[10]。在他们的回顾性研究中检查了 70 个痤疮丙酸杆菌感染病例后, 发现将培养时间减少到 7 天时, 会有 21.4% 的 PJI 病例漏诊。尽管他们推荐了 10 天的培养期, 但仍有 6% 的病例在 10 天之后才培养鉴定出痤疮丙酸杆菌感染。Framgiamore 等在总结了他们的 46 个病例后, 得出相似的结论: 即 14% 的痤疮丙酸杆菌培养阳性病例在第 7 天以后才检测到^[11]。

此外, 有文献提出尽量长时间的培养(最多 21 天)减少 PJI 培养的阴性率^[12]。Parvizi 等提出了培养应至少 14 天, 如果没有分离出微生物, 则需要额外增加 7 天的培养时间。额外 7 天的培养可分离出生长缓慢的微生物, 如分枝杆菌属和真菌^[12]。对于术前培养阴性的病例, 可能可以通过延长培养提高检出率。

为了满足更高检出率、更少培养时间的 PJI 诊断要求, 越来越多的新技术开始应运而生。在一项为期 7 个月的前瞻性实验研究中, 组织样本来源于怀疑 PJI 的患者。所有样本使用 BD BACTEC 血培养系统培养 14 天, 在 66 个培养阳性的 PJI 患者样本中, 除了 1 例之外, 其余所有的样本都在 3 天内检测到致病菌。使用血培养瓶对提高 PJI 的诊断敏感性很有价值^[13]。最近的一项研究评估了厌氧菌的培养时间, 并提出了一个可以提高检出率、缩短培养时间的现代化实验室流程^[14]。该研究认为使用高度敏感的培养基(补充巯基乙酸盐肉汤)和基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF), 可以在 6 天内检出所有病原菌。

迄今为止, 在传统培养中已使用了许多技术和方法。目前的文献表明, 培养标本应被当作含有潜在感染微生物来保存和处理。在现有培养方法的基础上应尽量保存样本延长培养。培养应至少 5 天。怀疑低毒力微生物导致的 PJI 或临床高度怀疑 PJI 但术前培养阴性的病例, 培养应延长到 14~21 天。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1403-1409. doi: 10.1086/592973.
- [2] Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect*. 2014; 69: 35-41. doi: 10.1016/j.jinf.2014.03.002.
- [3] Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schönheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol*. 2012; 61: 309-316. doi: 10.1099/jmm.0.035303-0.
- [4] Neut D, van Horn JR, van Kooten TG, van der Mei HC, Busscher HJ. Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 261-268. doi: 10.1097/01.blo.0000073345.50837.84.
- [5] Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 2490-2495. doi: 10.1128/JCM.00450-11.
- [6] Barrack RL, Aggarwal A, Burnett RSJ, Clohisy JC, Ghanem E, Sharkey P, et al. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 94-99. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.029.

- [7] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection diagnosed postoperatively by intraoperative culture. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 439: 38 - 42.
- [8] Sutton DA. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, editors. *Man. Clin. Microbiol.*, vol. 1. 9th ed., Washington D.C.: ASM Press; 2007: 291 - 333.
- [9] Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borriero F, Cohen E, Lebaill B, et al. Propionibacterium acnes postoperative shoulder arthritis: an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1884 - 1886. doi: 10.1086/588477.
- [10] Bossard DA, Ledergerber B, Zingg PO, Gerber C, Zinkernagel AS, Zbinden R, et al. optimal length of cultivation time for isolation of propionibacterium acnes in suspected bone and joint infections is more than 7 days. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 3043 - 3049. doi: 10.1128/JCM.01435 - 16.
- [11] Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Alolabi B, Bauer TW, Iannotti JP, et al. Early versus late culture growth of propionibacterium acnes in revision shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1149 - 1158. doi: 10.2106/JBJS.N.00881.
- [12] Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 430 - 436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
- [13] Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, Bçjon P, Atkins BL, Bowler IC. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC™) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 233. doi: 10.1186/1471 - 2334 - 14 - 233.
- [14] Rieber H, Frontzek A, Jerosch J, Alefeld M, Strohecker T, Ulatowski M, et al. Periprosthetic joint infection caused by anaerobes. Retrospective analysis reveals no need for prolonged cultivation time if sensitive supplemented growth media are used. *Anaerobe.* 2018; 50: 12 - 18. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.009.

Kier Blevins, Arjun Saxena, Lars Frommelt

问题 4: 为了减少医疗中心之间的差异,推荐的标准化实验室培养方案是什么?

建议: 根据目前 IDSA 指南,培养标本应在室内用无菌容器运送并在 2 小时时间窗内迅速处理,以避免样本污染、干燥或致病菌因营养缺乏而死亡。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 3%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前,临床微生物实验室采用各种方法,包括分子和传统培养方法,以正确检测致病微生物。然而,培养仍然是目前传染性病原菌鉴定和分类的首选方法。恰当的操作能确保鉴定敏感性,也是鉴定出导致 SSI、PJI 致病菌的可靠保证,从而使患者得到合理治疗。为了获得一个好的结果,目前在大型学术医疗中心和小型社区医院的微生物实验室中,都引入了标准的操作流程,以保证结果的均一性,并保证标本培养和后续患者诊疗的最低质量标准^[1]。

将培养流程标准化应该考虑许多因素。培养的质量受实验室涂板技术、标本的运输方式、孵育时间、促进生长的培养基类型和许多其他因素影响。IDSA 的建议中提到,术中采集的所有骨科组织和液体标本一旦装入无菌容器中应立即处理,处理时间不应超过 2 小时^[1]。这对于尽可能缩短时间间隔是极为重要的一条建议,因为在这个时间间隔内,微生物处于失营养状态并处在不适合生长的环境中。

正如上述 IDSA 指南所描述的那样,原核生物和真核生物的生命周期是如此脆弱,在标本采集、运送、后续处理的任何步骤中都可能被破坏或改变,并导致对最终结果的误读^[1]。对最终结果的误读,无论是由人为主观造成的,还是由自动分析仪器或不必要的污染引起的,最终将会对这些标本来源的患者的治疗产生重大影响。

为了确保全关节翻修术中 PJI 诊断的确定性维持在一致水平,建议术中至少取 3 个标本用于培养^[1,2]。

Atkins 等的前瞻性研究纳入了 297 例翻修病例,他们将多种检测方法包含在数学算法模型中来确定每个诊断测试在识别感染病例中的表现^[3]。他们建议应该在关节翻修术中采集 5~6 个标本以正确诊断潜在的感染,其中至少 3 个标本应有微生物生长以确诊感染^[3]。他们还建议实验室应该避免使用革兰染色作为临床诊断工具。

从现有的研究我们可以看出,未来我们还需要进行非常多的研究,来确定如果将内植物超声处理、血培养瓶和其他新型分子技术引入到常规诊疗,将会对骨科手术相关感染的诊断能力带来怎样的提升^[4-6]。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1 - e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [2] Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 234 - 243. doi: 10.1128/JCM.01914 - 16.
- [3] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2932 - 2939.
- [4] Bonilla H, Kepley R, Pawlak J, Belian B, Raynor A, Saravolatz LD. Rapid diagnosis of septic arthritis using 16S rDNA PCR: a comparison of 3 methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69: 390 - 395. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.010.
- [5] Bjerkan G, Witsø E, Nor A, Viset T, Løseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 572 - 581. doi: 10.1099/jmm.0.036087 - 0.
- [6] Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1208 - 1214. doi: 10.1128/JCM.00006 - 10.

问题 5: 术前窦道的拭子培养在致病微生物分离中是否占有一席之地?

建议: 在人工关节感染中,从窦道采集的浅表标本培养是不可靠的。窦道表面拭子的培养与深部组织培养的一致性不高,因此,它的价值是有限的。而且,它还可能会给 PJI 治疗的临床决策过程带来混淆。

证据等级: 中度。

代表投票: 同意: 96%;反对: 3%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

髌、膝关节置换术患者术后早期可能会有切口渗出,慢性人工关节感染的患者常出现窦道,经常会有医生从这些浅表部位取材培养来诊断深部感染或者进行致病微生物的鉴定。在 MSIS 的 PJI 诊断标准以及于 2018 年引入并经过验证的 PJI 诊断标准中,都将与假体相通的窦道作为一个主要标准来诊断假体周围感染^[1,2]。窦道和表皮直接相通导致其被皮肤表面微生物所污染,而后者往往并不是导致 PJI 的致病菌。即使窦道和伤口渗出物的培养很有可能是阳性的,但这种方法培养出的微生物不一定是人工关节感染的真正病原菌。

历史上,通过窦道拭子取培养标本的做法最有可能来源于对骨髓炎的诊断和治疗,在骨髓炎病例中窦道拭子被认为能准确地鉴定出致病菌^[3]。很少有文献会用浅表分泌物的培养来诊断人工关节假体周围感染^[4-6],之前的研究主要针对窦道样本来诊断慢性骨髓炎。

2013 年的国际共识会议反对用伤口的拭子培养进行 PJI 诊断^[9]。Tetreault 等^[4]进行的一项包含 55 名患者的前瞻性多中心研究,对髌、膝置换术后切口渗液和窦道渗液进行培养,浅表与深部培养的一致性少于研究队列的一半(47.3%),并且经常有多种微生物(27.3% vs. 10.9%, $P=0.023$)。在 23 名患者中(41.8%),浅表分泌物培养导致了抗生素的更改。而且,在 10 名窦道培养阳性患者中,有 8 名的窦道培养结果得不到其他检测的证实。作者总结道,髌、膝关节置换术不建议采纳窦道培养结果。这些结果也与慢性骨髓炎的研究相似^[7,8],证实浅表分泌物的

培养与骨组织培养的一致性较低。

相似的,Aggarwal 等^[6]的前瞻性研究中,证实了在诊断人工关节假体周围感染中,拭子培养的诊断效率不如组织培养,有更高的假阳性率和假阴性率,从而导致无法鉴定或者错误鉴定出引起 PJI 的致病菌。

基于现有的证据分析,窦道的拭子培养在假体周围感染病例中分离鉴定致病菌的作用不大。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [2] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [3] Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med.* 1970; 282: 198-206. doi: 10.1056/NEJM197001222820406.
- [4] Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston JI, et al. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 133-136. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.057.
- [5] Cuñé J, Soriano A, Martínez JC, García S, Mensa J. A superficial swab culture is useful for microbiologic diagnosis in acute prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 531-535. doi: 10.1007/s11999-008-0553-4.
- [6] Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3196-3203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y.
- [7] Ulug M, Ayaz C, Celen MK, Geyik MF, Hosoglu S, Necmioglu S. Are sinus-track cultures reliable for identifying the causative agent in chronic osteomyelitis? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129: 1565-1570. doi: 10.1007/s00402-009-0909-6.
- [8] Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *JAMA.* 1978; 239: 2772-2775.
- [9] Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 4. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.024.

Kier Blevins, Vanya Gant

问题 6: 关节液应该如何转运(通过实验室真空管、注射器、血培养瓶等)才可以提高培养的检出率?

建议: IDSA 推荐关节液应装于无菌容器中,在室温条件下转运。在关节液量充足的情况下,需用需氧血培养瓶额外送检一部分样本。如果样本量仍然足够,则需氧和厌氧瓶均予送检。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

数个世纪以来,鉴别引起疾病的微生物的金标准是微生物培养。19世纪由科赫发明的培养技术一直以来都没有太大改变。关于培养有很多问题要解决,其中重要的一个问题是在转运过程中保持微生物的活力,从而保证后续良好生长和准确鉴定^[1]。为了更好地治疗和诊断具有较高风险发生SSI和PJI的患者,临床微生物实验室已经确定了合理的方法,从而将微生物的产出率最大化。少有证据证实什么才是有可能得到最大培养量的最优转运方法(例如容器和运送方式)。还没有研究比较标本通过人工转运和自动真空转运设备的不同之处,以及对培养产生的影响。

尽管证据不足, IDSA 建议 PJI 的关节液标本应该在室温下用无菌容器转运,并且要在 2 小时时间窗内进行处理和孵育,这样可以得到最佳培养效果^[2]。他们同时建议,如果有充足的标本,将 10 mL 液体打在血培养瓶中按照血培养的方法进行培养。有研究认为,血培养瓶中的肉汤会稀释宿主的免疫细胞(包括炎症因子和多核白细胞),因此部分在传统培养方法无法生长的细菌能够继续生长^[3,4]。有证据表明,用血培养瓶可以增加来源于可疑感染性关节炎患者的关节液中致病菌的检出率,虽然有可能会增加污染菌检出的可能^[5]。Peel 的一项研究发现,使用血培养瓶收集假体周围组织可显著提高感染的检出率^[5]。还有其他一些能够提高整体培养检出率和敏感性的取样方法也正在尝试中。Sebastian 等发现,超声液的培养也能增加 PJI 诊断的敏感性^[6]。然而,这是在用标准化无菌

转运容器转运或接收之后进行的。关于如何改进关节液标本转运方法还存在很多研究空白,需要更多的研究探索如何提高微生物的检出率。

在缺乏数据的情况下,我们建议遵循美国感染病协会关于培养的指南,尽可能在手术中采用无菌器械直接将标本装入无菌容器中,尽快送检到实验室。标本可以在室温条件下转运。用一个或多个血培养瓶可以增加细菌的培养阳性率,尽管有可能增加污染率的概率。应尽可能缩短标本种植到培养基和放入培养箱前的时间,还应用单独的 EDTA 或肝素管进行细胞计数,同时还要考虑到要保存原始标本以便将来必要时进行分子检测。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Dowda H, Nelson CF. Evaluation of two transport systems for gonorrhea cultures. *J Clin Microbiol*. 1979; 9: 441-443.
- [2] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [3] von Essen R. Culture of joint specimens in bacterial arthritis. Impact of blood culture bottle utilization. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26: 293-300.
- [4] Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol*. 2001; 39: 4468-4471. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001.
- [5] Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles. *MBio*. 2016; 7: e01776-01775. doi: 10.1128/mBio.01776-15.
- [6] Sebastian S, Malhotra R, Sreenivas V, Kapil A, Chaudhry R, Dhawan B. Sonication of orthopaedic implants: a valuable technique for diagnosis of prosthetic joint infections. *J Microbiol Methods*. 2018; 146: 51-54. doi: 10.1016/j.jmimet.2018.01.015.

Natividad Benito, Robert Barrack MD, Giuseppe Sessa

问题 7: 疑似感染的关节翻修病例在获得术中关节液或组织标本培养前应停用抗生素吗?

推荐: 关节翻修围术期抗生素的使用应基于对 PJI 的怀疑程度和术前培养的结果。如果术前考虑 PJI 可能性较小或者术前已经明确感染病原微生物,则围术期应使用抗生素。对于术前培养阴性但高度怀疑 PJI 的患者,培养前应暂停抗生素,以提高术中标本的培养阳性率。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 81%; 反对: 16%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

慢性 PJI 仍然是关节置换术最难处理的并发症之一。病原微生物培养阴性时,因为无法选用针对性的抗生素,所以治疗更加困难。已有研究表明,在明确病原微生物之前使用抗生素会增加培养阴性风险^[1]。因此,切皮前是否应停用预防性抗生素仍然存在争议。

通过对文献的全面回顾,有 8 项评估围术期预防性抗生素对培养阳性率影响的相关研究。其中 2 项是随机

对照临床试验^[2,3], 2 项是前瞻性队列研究^[4,5], 1 项为系统评价^[6], 另外 3 项是回顾性研究^[7-9]。这 3 项回顾性研究样本量大,有术前和术后标本培养结果供比较,研究质量较高。

总体而言,文献大多数支持在手术一开始时就预防性应用抗生素,而不是等待获取标本培养后。第一项有关这个问题的研究是一项对 171 名 PJI 患者的回顾性研究^[7], 所有患者均通过术前培养证实感染。在这项研究中,作者观察到在一开始就接受抗生素治疗的患者和在获取标本

前停用抗生素的患者培养假阴性率几乎相同(12.5% vs. 8%, $P=0.34$)。此外,在所有病例中,术中培养结果与术前培养结果一致。同一批研究人员后续进行的一项前瞻性研究^[5]分析了另一个患者群体,共纳入 26 例膝关节置换术后感染病例,将使用了预防性抗生素后的术中培养结果与术前培养结果进行了比较。所有病例术中培养结果与术前穿刺培养结果一致。

相似地,一项包含 65 名确诊 PJI 病例的随机对照研究显示^[3]:使用预防性抗生素的患者有 82% 术中培养结果与术前一致,而取样前停用抗生素的患者 81% 术中培养结果与术前一致。另一较小的随机临床试验发现^[2],在切皮前使用抗生素的患者与未使用抗生素的患者术中培养阳性率相同。

Bedenic^[4]等的一项前瞻性研究采用术中对照的方法,在使用抗生素前后分别在同一部位获取组织标本进行培养,结果表明两组 CFU 没有统计学差异。此外,在获取第二次培养标本时手术区的抗生素浓度高于 MIC。病例中观察到的假阴性结果仅限于凝固酶阴性葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌感染病例。

在最近对文献^[3,6]进行的系统评价中,综合 7 项研究的汇总结果显示,暂停与未暂停抗生素两组间的培养假阴性率存在统计学差异;然而,慢性 PJI 的亚组分析未能重现这一结果。

最近,一项对 425 例翻修 TKA^[8]的回顾性研究比较了 114 例接受抗生素预防的患者与 284 例术前停用抗生素患者的培养阳性率。作者观察到两组间培养阳性率无差异($P=0.78$)。此外,当这些患者按照 MSIS PJI 诊断标准进行诊断时,两组之间的感染率没有显著差异(预防使用抗生素组为 7.1%,停用抗生素组为 6.7%, $P=0.88$)。作者得出结论,术前停用抗生素对术中标本培养结果的影响可能并不如预期那么大。

最近另一项回顾性研究评估了 110 名接受骨科手术的患者在手术前 30~60 分钟内预防性使用抗生素对痤疮丙酸杆菌培养和关节感染的影响^[9]。该研究将患者分为两组:感染病例,两份及以上标本培养阳性;污染病例,少于两份标本培养阳性。结果有感染 64 例,污染 46 例。尽管感染队列中的患者更常接受围术期抗生素(72.8% vs. 55.8%; $P<0.001$),但无论围术期抗生素给药情况如

何,获得阳性培养结果的时间并无差异(7.07 天 vs. 7.11 天, $P=0.300$)。此外,围术期使用抗生素与标本培养阳性率没有关联(71.6% vs. 65.9%; $P=0.390$)。

与前面提到的研究相似,该研究的作者支持围术期使用抗生素用于预防 SSI。

总体而言,文献支持对疑似关节假体周围感染的病例在术前使用抗生素。然而,上述研究一个共同的局限是诊断试验缺乏一致性(如:术中培养样本数量差别大,没有使用超声等)。但是,鉴于术中培养的假阴性率相对较高,特别是在毒力较低的病原微生物,我们建议在停用抗生素一段时间后行术前关节腔穿刺获取标本培养,以帮助在翻修手术前确定致病微生物。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2039 - 2045. doi: 10.1007/s11999-010-1338-0.
- [2] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alíer A, Gamba C, Guirro P, et al. Preoperative antibiotic prophylaxis in prosthetic joint infections: not a concern for intraoperative cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 86: 442 - 445. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.014.
- [3] Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, Della Valle CJ, The Chitranjan Ranawat Award: Should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 52 - 56. doi: 10.1007/s11999-013-3016-5.
- [4] Bedenčič K, Kavčič M, Faganeli N, Mihalič R, Mavčič B, Dolenc J, et al. Does preoperative antimicrobial prophylaxis influence the diagnostic potential of periprosthetic tissues in hip or knee infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 258 - 264. doi: 10.1007/s11999-015-4486-4.
- [5] Burnett RS, Aggarwal A, Givens SA, McClure JT, Morgan PM, Barrack RL. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 127 - 134. doi: 10.1007/s11999-009-1014-4.
- [6] Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection. A systematic review. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 2765 - 2774. doi: 10.1128/JCM.00640-17.
- [7] Ghanem E, Parvizi J, Clohisy J, Burnett S, Sharkey PF, Barrack R. Perioperative antibiotics should not be withheld in proven cases of periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2007; 461: 44 - 47. doi: 10.1097/BLO.0b013e318065b780.
- [8] Wouthuyzen-Bakker M, Tornero E, Claret G, Bosch J, Martinez-Pastor JC, Combalia A, et al. Withholding preoperative antibiotic prophylaxis in knee prosthesis revision: a retrospective analysis on culture results and risk of infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2829 - 2833. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.064.
- [9] Anagnostopoulos A, Bossard DA, Ledergerber B, Zingg PO, Zinkernagel AS, Gerber C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis has no effect on time to positivity and proportion of positive samples: a cohort study of 64 cutibacterium acnes bone and joint infections. *J Clin Microbiol.* 2018; 56. doi: 10.1128/JCM.01576-17.

María Eugenia Portillo, Tiziana Ascione, Michael O'Malley MD

问题 8: 术中组织培养(tissue culture, TC)结果和假体超声裂解液培养(sonicate fluid culture, SFC)结果不同时如何处理?

推荐: 术中 TC 和假体 SFC 结果不一致的处理目前缺乏足够证据。目前的研究表明,对于 PJI 的病原菌鉴定,SFC 比术中 TC 具有更高的敏感性和特异性。有统计学支持 ≥ 5 CFU 作为定义 SFC 阳性的最佳阈值,然而,临床结果仍有待验证。我们建议结合临床实际情况进行评估。

证据水平：中等。

代表投票：同意：86%；反对：6%；弃权：8%。绝对多数，强烈共识。

检索方法：使用 OVID-MEDLINE 数据库进行文献检索。关键词包括：“关节假体感染”“超声”和“全关节置换超声”。共检索得 134 篇文章，审查摘要，必要时阅读全文以确定是否纳入研究。排除标准包括：非英语语言、综述文章、病例报告、非骨科、非临床研究，或不包括组织培养。有 32 篇文章可供纳入，阅读全文，包括参考文献以免遗漏其他文献。其中 11 篇文章将 SFC 与 TC 进行了比较，并报道了不一致的培养结果^[1-11]。

阐释

PJI 的诊断和治疗面临的一个主要挑战是准确鉴定致病微生物^[12]。关节液和术中组织传统的培养方法敏感性低(0.65)^[1,5,12-15]。在 PJI 中发现的大多数微生物存在于生物膜中，它们的代谢活性较低，并且被多糖-蛋白质复合物所包裹，保护它们免受抗生素和宿主免疫系统杀灭^[16]。超声处理是使用超声波将生物膜从假体上移除，释放这些细菌用于培养^[1]。

SFC 展现了比术中 TC 更高的敏感性^[1-5,7,9,10]。来自 Mayo 诊所的 Trampuz 等发表了最早的也是最有价值的一项前瞻性研究探索超声在 PJI 诊断中的应用^[1]。他们报道了 331 例患者，包括无菌性失败($n=253$)和感染性失败($n=79$)，比较了关节液、组织和超声裂解液培养结果。超声裂解液的敏感性和特异性分别为 78.5% 和 98.8%，显著高于关节液(56.3% 和 99.2%)和组织(60.8% 和 98.1%)。最近 Rothenberg 等发表了一项 503 份超声裂解液的研究，发现灵敏度为 97.0%，特异性为 90.0%，组织培养为 70.0% 和 97.0%^[9]。关于超声诊断 PJI 的已经发表了两项荟萃分析^[17,18]。2013 年发表的第一篇文章报道的总敏感性为 80%，特异性为 95%^[17]。在 2017 年 Liu 的一篇文章证实了这些结果，并且还纳入了其他研究，报道的敏感性为 79%，特异性为 95%^[18]。此外，术前 2 周内停用抗生素治疗时，SFC 可提高培养阳性率^[1]。

与其他微生物培养一样，超声处理可能会产生污染，从而产生假阳性培养结果^[5,13,19]。因此，在分析 SFC 结果时，培养阳性的定义的标准化至关重要。SFC 通常使用 CFU 来量化。Trampuz 建议 ≥ 5 CFU 作为阳性的临界值，以优化特异性并降低假阳性结果^[1]。Rothenberg 等分析了 503 例假体超声裂解的结果，也确定 ≥ 5 CFU 是诊断感染的最佳阈值，灵敏度为 97%，特异性为 90%^[9]。其他已发表的研究报道诊断阈值分别为 1、3、5、20 和 50 CFU，但省略了确定阈值的统计方法^[2,10,14,20-22]。Zhai 等的荟萃分析中，作者报道的最佳截止值 ≥ 5 CFU^[17]。

Trampuz 开展了一项纳入 79 例 PJI 患者的研究，有 14 例(18%)SFC 阳性，但组织培养阴性^[1]。Holika 等研究发现，有 6 例超声裂解液和组织标本培养的细菌种类存在差异^[6]。Portillo 报道超声裂解液检测到的病原微生物明显多于组织标本(62 vs. 45; $P < 0.001$)，PJI 的诊断率也高于组织样本(56 vs. 41, $P < 0.01$)^[6]。其他研究报道也指出，与组织标本相比，SFC 能分离出更多的细菌^[3,7,8,10,11]。

但是这些研究中都没有报道临床干预或随访结果。Rothenberg 等最近发表的一项研究，报道了 503 次翻修手术的结果，并进行了为期 2 年的随访^[9]。根据 MSIS 标准，这些患者中有 325 例在手术时诊断为无菌；325 例中有 53 例在术后 SFC 阳性但 TC 阴性，其中 24 例 ≥ 5 CFU/平板。最终，53 名患者中有 18 名(34%)根据手术医生和感染病专科医生的判断而接受抗生素治疗。平均随访 22 个月，53 名患者中只有 4 名(7%)需要手术治疗。24 名中 ≥ 5 CFU 的患者中仅 3 名(13%)需要再次手术。需要进一步研究以临床验证 ≥ 5 CFU 作为诊断真正感染的建议。

尽管有若干研究支持 SFC 比 TC 是更好的微生物诊断方法，但仍存在较多局限性。首先，在 MSIS 感染定义公布之前的研究使用了一个更简化的系统，可能误诊患者为非感染^[23]。此外，收集的组织样本数量在各研究中差别很大，每例 2~9 份^[2,3,10]。最后，研究中对 SFC 支持阳性培养结果的 CFU 诊断界值差异较大，而且缺乏临床相关性。这些局限性会影响实际的敏感性和特异性，并限制该推荐的强度。有必要开展进一步的研究评价临床结果。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献：

- [1] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654-663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [2] Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Prestler E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*. 2011; 29: 617-622. doi: 10.1002/jor.21286.
- [3] Sampedro MF, Huddleston PM, Piper KE, Karau MJ, Dekutoski MB, Yaszemski MJ, et al. A biofilm approach to detect bacteria on removed spinal implants. *Spine*. 2010; 35: 1218-1224. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c3b2f3.
- [4] 2011 Vergis 2011 JSES.pdf n.d.
- [5] Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Tohtz S, Perka C. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *J Orthop Res*. 2013; 31: 2021-2024. doi: 10.1002/jor.22451.
- [6] Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect*. 2014; 69: 35-41. doi: 10.1016/j.jinf.2014.03.002.
- [7] Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 1453-1457. doi: 10.1007/s00402-015-2317-4.
- [8] Puchner SE, Döring K, Staats K, Böhler C, Lass R, Hirschl AM, et al. Sonication culture improves microbiological diagnosis of modular megaprotheses. *J Orthop Res*. 2017; 35: 1383-1387. doi: 10.1002/jor.23406.
- [9] Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1827-1836. doi: 10.1007/s11999-017-5315-8.
- [10] Van Dick FM, Albers CG, Van Hooff ML, Meis JF, Goosen JH. Low sensitivity of implant sonication when screening for infection in revision surgery. *Acta Orthop*. 2017; 88: 294-299. doi: 10.1080/

- 17453674.2017.1300021.
- [11] Tani S, Lepetsos P, Stylianakis A, Vlamis J, Birbas K, Kaklamanos I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017; 28; 1-7. doi: 10.1007/s00590-017-2012-y.
- [12] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS collaborative study group. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 2932-2939.
- [13] Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon R, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 628-631. doi: 10.1128/JCM.44.2.628.
- [14] Nelson CL, Jones RB, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 2208-2214. doi: 10.1007/s11999-014-3571-4.
- [15] Prieto-Borja L, Auñón A, Blanco A, Fernández-Roblas R, Gadea I, García-Cañete J, et al. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37: 715-722. doi: 10.1007/s10096-017-3164-8.
- [16] Donlan RM. New approaches for the characterization of prosthetic joint biofilms. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 12-19.
- [17] Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, et al. Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52: 1730-1736. doi: 10.1128/JCM.03138-13.
- [18] Liu H, Zhang Y, Li L, Zou HC. The application of sonication in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017; 36: 1-9. doi: 10.1007/s10096-016-2778-6.
- [19] Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 488-492. doi: 10.1128/JCM.01762-07.
- [20] Scorzolini L, Lichtner M, Iannetta M, Mengoni F, Russo G, Panni AS, et al. Sonication technique improves microbiological diagnosis in patients treated with antibiotics before surgery for prosthetic joint infections. *New Microbiol*. 2014; 37: 321-328.
- [21] Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Fariñas-Álvarez C, Sumillera M, et al. 26 Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 232. doi: 10.1186/s12879-015-0976-y.
- [22] Sambri A, Cadossi M, Giannini S, Pignatti G. Is treatment with dithiothreitol more effective than sonication for the diagnosis of prosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2018; 137-145. doi: 10.1007/s11999-0000000000000060.
- [23] Barbari EF, Hanssen AD. Risk factors for prosthetic joint infection; case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1247-1254.



Rajesh Malhotra, Syed Shahid Noor, Barry Brause

问题 9: 疑似诊断 PJI/SSI 的病例常规应用抗酸染色(acid-fast bacilli, AFB)及真菌检测是否有价值?

建议: 没有价值。AFB 以及真菌检测不应当常规应用于 PJI/SSI 疑似病例之中。这些检查项目应当仅在具有非典型病原菌感染高危因素的病例之中使用,包括:① 免疫抑制的宿主;② 非典型病原菌感染史;③ 非典型病原菌流行病区居民;④ 培养阴性 PJI。

证据等级: 有限。

投票结果: 同意: 90%;反对: 6%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

由真菌或分枝杆菌所导致的 PJI 极为罕见^[1,2]。一项国际、多中心研究结果提示,由分枝杆菌和真菌所导致的 PJI 的发病率分别为 0.3% 和 1.2%^[3]。在 PJI/SSI 疑似病例中常规应用 AFB 及真菌检测项目增加了患者以及医疗保障系统的经济负担^[4,5]。因此,我们建议只有高度可疑的患者才进行非典型病原菌的检测^[6,7]。

PJI 患者如果在手术过程中发现肉眼可见的肉芽肿性病变和(或)病理学检查结果提示的肉芽肿性病变,应对标本进行非典型致病微生物感染的检测。PJI 病例如果标本培养超过 7 天仍无法发现任何致病微生物时也应应当对标本进行非典型致病微生物检测。就这点而言,Wadey 等提出一种可行的方法,即从每一份待送检标本中保留一部分,但术后 7 天内不进行培养。之后,若术后考虑到或是病理学检查结果提示可能存在有非典型致病微生物时,再利用这部分标本进行结核分枝杆菌或真菌培养^[4]。但是,这类延迟培养需要经过证明在微生物学方面理论上是可接受的。

随着分枝杆菌和真菌所导致的假体周围感染日益变得突出,以上结论可能会随之发生改变。正如随着艾滋病

的流行,鸟分枝杆菌所导致的肌肉骨骼感染成为一个突出问题一样,随着抗肿瘤坏死因子治疗方案的广泛应用,局部流行性双相真菌感染的再激活亦会成为一个主要问题。

相关文献对可疑 SSI/PJI 病例进行真菌和抗酸杆菌的常规检测所起到的作用并没有提供高质量的证据。根据现有文献^[1,4,6,8],我们推荐仅在以下情况下对可疑 SSI/PJI 病例选择性使用 AFB 和真菌培养:① 免疫抑制宿主;② 非典型病原菌感染史;③ 非典型病原菌流行病区居民;④ 培养阴性 PJI。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.
- [2] Veloci S, Mencarini J, Lagi F, Beltrami G, Campanacci DA, Bartoloni A, et al. Tubercular prosthetic joint infection; two case reports and literature review. *Infection*. 2018; 46: 55-68. doi: 10.1007/s15010-017-1085-1.
- [3] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014; 27: 399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102.
- [4] Wadey VM, Huddleston JI, Goodman SB, Schurman DJ, Maloney WJ, Baron EJ. Use and cost-effectiveness of intraoperative acid-fast bacilli and fungal cultures in assessing infection of joint arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1231-1234. doi: 10.1016/j.arth.2009.08.018.

- [5] Tokarski AT, O'Neil J, Deirmengian CA, Ferguson J, Deirmengian GK. The routine use of atypical cultures in presumed aseptic revisions is unnecessary. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3171-3177. doi: 10.1007/s11999-013-2917-7.
- [6] Marculescu CE, Barbari EF, Cockerill FR, Osmon DR. Fungi, mycobacteria, zoonotic and other organisms in prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 451: 64-72. doi: 10.1097/01.blo.0000229337.21653.f2.
- [7] Eid AJ, Barbari EF, Sia IG, Wengenack NL, Osmon DR, Razonable RR. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria; report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 687-694. doi: 10.1086/520982.
- [8] McLawhorn AS, Nawabi DH, Ranawat AS. Management of Resistant, Atypical and culture-negative periprosthetic joint infections after hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 615-632. doi: 10.2174/1874325001610010615.

2.4 病原菌分离

Fernando Motta, William Li

问题 1: 对导致骨科术后感染的固着状态的微生物,是否有方法检测?

推荐: 是的。分子生物学诊断方法如 PCR、NGS 以及关节液生物标志物(例如: α -防御素或白细胞酯酶)等技术,已经被证实是可用于对培养阴性的 PJI 病例进行检测的有效方法,尽管对于 PCR 的诊断价值仍存在争议。对取出的关节假体进行超声裂解处理,可有效提高常规培养以及 PCR 的敏感性。

证据等级: 强。

投票结果: 同意: 85%;反对: 9%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

固着状态的病原菌在假体上发生定植是骨科手术后灾难性的并发症。这些微生物将自身锚定于内植物的表面,并通过高分子细胞外基质的相互交联,形成稳定的细菌群落,称之为生物膜^[1]。如果假体内植物,特别是人工关节假体上有生物膜,会使感染的诊断以及治疗变得困难^[2]。虽然目前为止仍没有可以用于诊断 PJI 的“金标准”,但 MSIS 诊断标准已广泛应用于临床 PJI 的诊断^[3,4]。MSIS 标准以关节腔穿刺所获取的关节液或假体周围组织的培养结果作为主要标准之一,从而证实是否存在致病微生物。不幸的是,在对生物膜进行检测时,这样的培养结果往往是不可靠的^[5,6]。单独术中标本培养也可能出现高的污染率和假阳性率^[7]。因此,可明确 PJI 致病微生物的替代检测方法不断被提出来^[8,9]。这些检测方法中包括 PCR、NGS、假体超声裂解和关节腔生物标志物。

PCR 技术

利用 PCR 技术检测 PJI 病例中无法培养出来的致病微生物的核酸,是一种检测致病微生物的有效方法^[10,11]。PCR 测序技术在检测致病微生物方面,表现出比培养方法更高的灵敏度,而且可以识别无法被培养方法所诊断的多重病原菌感染^[12-15]。Jahoda 等提出 PCR 检测金黄色葡萄球菌的下限值为 590CFU,即使在已使用抗生素的情况下,PCR 技术对诊断假体感染也是可行的^[11]。不仅如此,在检测与生物膜生成和甲氧西林耐药相关的基因方面,PCR 也具有优势^[11,16]。

尽管有不少文献列举了 PCR 技术的优点,但仍有数据证实 PCR 诊断价值并不如先前认为的那么理想。有些研究提出,对 PJI 的致病微生物的检测,PCR 的灵敏度与传统培养方法相近,甚至更低^[17-20]。在过去的几年中以 PCR 方法检测 PJI 中致病微生物的敏感性也受到了质疑。将 Jun 等对 2013~2017 年的数据库进行检索、分析并撰写的一篇 Meta 分析结果,与 Qu 等在 2013 年进行的一项 Meta 分析的结果进行对比,发现 PCR 的敏感度确实下降了[0.76, (95%CI 0.65~0.85) vs. 0.86, (95%CI 0.77~0.92)],但特异度并没有明显变化^[21,22]。

NGS 技术

近期,NGS 技术已经被证明在培养阴性 PJI 的诊断上同样有效。Tarabichi 等所开展的一项前瞻性研究,纳入了 78 名需要进行翻修或是初次人工关节置换的患者,对 NGS 在 PJI 诊断上的准确性进行评估。28 例通过 MSIS 标准诊断为 PJI,其中 25 例 NGS 结果为阳性(95%CI 71.8%~97.7%),然而常规培养阳性者仅有 17 例(95%CI 40.6%~78.5%)。在 NGS 以及培养均阳性的病例中,NGS 检测结果与培养结果高度一致^[23]。

NGS 技术在关节液标本的检测中也体现出了较好的价值。Tarabichi 等开展的另外一项研究,对 86 份来源于 PJI 疑似病例的膝或髋关节的关节液进行了检测。他们发现有 10 份培养阴性的关节液标本的 NGS 检测结果为阳性,其中 5 份标本可检测到炎症指标上升,提示存在有感染,而另外 5 份标本炎症指标检测结果亦为阴性。这些结果提示 NGS 技术在术前评估过程之中是一项有效的工

具,但是可能存在假阳性结果^[24]。

除了诊断 PJI,NGS 技术或许也可用于鉴定培养阴性的 PJI 中的致病微生物^[23]。此外,考虑到对整个基因组的检测速度更快,NGS 是比 PCR 测序更好的替代技术^[25]。虽然 NGS 技术对培养阴性 PJI 具有强有力的令人期待的诊断潜力,但是能够体现该项技术在其他假体感染诊断上的价值的资料仍然有限。除此之外,现今仍然缺乏 NGS 技术与 PCR 技术诊断效价的直接对比研究。最后,同样需要重视的是 NGS 技术的高灵敏度,有可能导致较高的假阳性结果,进而可能误诊为 PJI^[25]。

超声裂解技术

利用超声裂解技术可以破坏附着于假体表面的生物膜,从而可以在诊断感染时提高培养以及 PCR 的灵敏度。Tani 等开展的一项前瞻性研究,共纳入了 114 例由于 PJI 或是无菌性松动进行人工膝、髋关节翻修的患者,将假体表面超声裂解液的培养结果与假体周围组织的常规培养结果进行对比,发现超声裂解液培养的灵敏度显著高于常规培养(77.0% vs. 55.7%),而两者的特异度并无显著差别^[26]。

部分研究表明,将取出的假体进行超声裂解处理之后,可有助于提高 PCR 技术在培养阴性的 PJI 中的诊断水平^[27-29]。然而,其统计学意义仍存在争议。Liu 等近期的一项 Meta 分析共纳入了 9 项研究分析超声裂解法对 PCR 检测的效果^[30],结果发现超声裂解液的 PCR 检测对于 PJI 具有临床可接受的诊断价值,总灵敏度为 75%(95%CI 0.71~0.79),特异度为 96%(95%CI 0.94~0.97)。

关节液生物标志物

2011 版 MSIS 诊断标准以及 2013 版共识小组修正标准均将血清炎症指标(CRP、ESR 等)以及关节液白介素酯酶纳入了诊断标准之中^[3,31]。Parvizi 等更新的 2018 版 PJI 诊断标准中又加入了关节液 α -防御素和 CRP^[4]。关节液中的生物标志物(如白介素酯酶、 α -防御素等)已经被证明在 PJI 的诊断上具有较高的灵敏度和特异度,而且比血清学炎症指标更具有特异性^[32-34]。这些生物标志物相较于传统的培养方法,其优势体现在检测时间短、侵入性低。而且标志物的检测可以使用关节液标本,不需要获取组织标本,为术前诊断 PJI 提供更多便利。生物标志物检测的主要不足在于其仅能指示感染的存在,但是无法明确具体由哪种病原菌导致感染。因此,生物标志物最好被用作一种初步指标用于判断感染存在与否,后续需要利用其他技术(PCR、NGS、培养等)进行病原学检测来明确感染性质。

结论

目前存在多种方法可以用于检测骨科术后感染的固着状态致病微生物。PCR 技术在培养阴性 PJI 的诊断上

相比于培养具有更高的灵敏度,但是仍存在一定争议。血清以及关节液之中的炎症指标在 PJI 的诊断上具有一定的价值,但是无法明确感染的性质以及致病微生物的种类。NGS 是一项可用于检测固着状态致病微生物的新技术,较传统的培养方法具有更高的准确性和更快的速度。最后,对取出的假体进行超声裂解处理,可以提高 PJI 诊断中培养和 PCR 检测的灵敏度。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005; 28; 1062 - 1068. doi: 10.1177/039139880502801103.
- Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 Suppl 1: i37 - i40. doi: 10.1093/jac/dku254.
- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the workgroup of the musculoskeletal infection society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992 - 2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309 - 1314. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manning MM, Calhoun JH, Shirliff M, et al. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol*. 2014; 9: 987 - 1007. doi: 10.2217/fmb.14.64.
- Neut D, Van Horn JR, Van Kooten TG, Van Der Mei HC, Busscher HJ. Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 261 - 268. doi: 10.1097/01.blo.0000073345.50837.84.
- Barrack RL, Aggarwal A, Burnett RS, Clohisy JC, Ghanem E, Sharkey P, et al. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 94 - 99. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.029.
- Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015; 86: 147 - 158. doi: 10.3109/17453674.2014.966290.
- Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016; 10: 654 - 661. doi: 10.2174/1874325001610010654.
- Bergin PF, Doppelt JD, Hamilton WG, Mirick GE, Jones AE, Sritulanondha S, et al. Detection of periprosthetic infections with use of ribosomal RNA-based polymerase chain reaction. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 654 - 663. doi: 10.2106/JBJS.I.00400.
- Jahoda D, Landor I, Benedík J, Pokorný D, Judt T, Barták V, et al. PCR diagnostic system in the treatment of prosthetic joint infections. *Folia Microbiol (Praha)*. 2015; 60: 385 - 391. doi: 10.1007/s12223-014-0370-y.
- Suda AJ, Kommerell M, Geiss HK, Burckhardt I, Zimmermann S, Zeifang F, et al. Prosthetic infection: Improvement of diagnostic procedures using 16S ribosomal deoxyribonucleic acid polymerase chain reaction. *Int Orthop*. 2013; 37: 2515 - 2521. doi: 10.1007/s00264-013-2038-7.
- Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, et al. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R46. doi: 10.1186/ar2201.
- Xu Y, Rudkjøbing VB, Simonsen O, Pedersen C, Lorenzen J, Schönheyder HC, et al. Bacterial diversity in suspected prosthetic joint infections: an exploratory study using 16S rRNA gene analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012; 65: 291 - 304. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00949.x.
- Omar M, Petri M, Hawi N, Krettek C, Eberhard J, Lioudakis E. Higher sensitivity of swab polymerase chain reaction compared with tissue cultures for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Orthop Surg*. 2018; 26: 230949901876529. doi: 10.1177/2309499018765296.
- Stoodley P, Conti SF, Demeo PJ, Nistico L, Melton-Kreft R, Johnson S, et al. Characterization of a mixed MRSA/MRSE biofilm in an explanted total ankle arthroplasty. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011; 62: 66 - 74. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00793.x.
- Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Mandrekar JN, Patel R. Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79: 448 - 453. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.021.
- Mariaux S, Tiffin UF, Borens O. Diagnosis of persistent infection in prosthetic two-stage exchange: pcr analysis of sonication fluid from bone cement spacers. *J Bone Jt Infect*. 2017; 2: 218 - 223. doi:

- 10.7150/jbj.23078.
- [19] Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 90: 115 - 119. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.016.
- [20] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 3501 - 3508. doi: 10.1128/JCM.00834 - 12.
- [21] Jun Y, Jianghua L. Diagnosis of periprosthetic joint infection using polymerase chain reaction: an updated systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19: 555 - 565. doi: 10.1089/sur.2018.014.
- [22] Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, et al. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2742 - 2746. doi: 10.1128/JCM.00657 - 13.
- [23] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 147 - 154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [24] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J.* 2018; 100: 127 - 133. doi: 10.1302/0301 - 620X.100B2.BJJ - 2017 - 0531.R2.
- [25] Haddad FS. Next generation sequencing: is this the moment? *Bone Joint J.* 2018; 100 - B: 125 - 126. doi: 10.1302/0301 - 620X.100B2.BJJ - 2018 - 0057.
- [26] Tani S, Lepetsos P, Stylianakis A, Vlamis J, Birbas K, Kaklamanos I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018; 28: 51 - 57. doi: 10.1007/s00590 - 017 - 2012 - y.
- [27] Hischebeth GT, Gravius S, Buhr JK, Molitor E, Wimmer MD, Hoerauf A, et al. Novel diagnostics in revision arthroplasty: implant sonication and multiplex polymerase chain reaction. *J Vis Exp.* 2017. doi: 10.3791/55147.
- [28] Rak M, Kavčič M, Trebše R, Čör A. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection; sonication fluid better than periprosthetic tissue. *Acta Orthop.* 2016; 87: 339 - 345. doi: 10.3109/17453674.2016.1165558.
- [29] Huang Z, Wu Q, Fang X, Li W, Zhang C, Zeng H, et al. Comparison of culture and broad-range polymerase chain reaction methods for diagnosing periprosthetic joint infection: analysis of joint fluid, periprosthetic tissue, and sonicated fluid. *Int Orthop.* 2018; 42: 2035 - 2040. doi: 10.1007/s00264 - 018 - 3827 - 9.
- [30] Liu K, Fu J, Yu B, Sun W, Chen J, Hao L. Meta-analysis of sonication prosthetic fluid PCR for diagnosing periprosthetic joint infection. *PLoS Onc.* 2018; 13: e0196418. doi: 10.1371/journal.pone.0196418.
- [31] Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [32] Pupaibool J, Fulnecky EJ, Swords RL, Sistrunk WW, Haddow AD. Alpha-defensin — novel synovial fluid biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2016; 40: 2447 - 2452. doi: 10.1007/s00264 - 016 - 3306 - 0.
- [33] Li B, Chen F, Liu Y, Xu G. Synovial fluid α - defensin as a biomarker for peri-prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Infections.* 2017. doi: 10.1089/sur.2017.006.
- [34] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorlí L, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop.* 2017; 41: 1315 - 1319. doi: 10.1007/s00264 - 017 - 3430 - 5.

Óliver Marín-Peña, Majd Tarabichi, Karan Goswami

问题 2: 首选何种类型的标本 (组织、体液等) 用于骨科感染的分子诊断?

建议: 已有多种不依赖培养 of 分子诊断方法被用于骨科感染的诊断。然而,由于各研究之间的技术和采集样本存在差异,仍然很难推荐采集何种标本类型更好。我们也无法推荐某一种分子诊断技术,而必须仔细评估各种技术细节(包括:部位、量、培养基、温度和转运),以恰当地采集和处理相应的标本。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 87%;反对: 2%;弃权: 11%。绝对多数,强烈共识。

阐释

明确 PJI 的病原微生物至关重要^[1,2]。培养是现在被用于明确病原微生物的常规方法,但是多达半数的 PJI 病例未能通过培养方法获得阳性病原结果^[3-7]。尽管已有多种分子诊断技术被研究用于提高微生物检出率,但尚无一种技术被证实优于其他技术。此外,选择何种类型的标本才能够最大限度地提高诊断敏感性和特异性仍是难题。

传统的培养通常使用关节穿刺液以及术中获取的多份组织样本(情况允许时)。由于现有证据表明拭子缺乏敏感性与特异性,已基本上不采用拭子采样^[8]。使用超声裂解液进行培养有不错的应用前景,但结果仍存争议,且需要专门的设备,因此未被常规使用^[9]。

关节液

关节液是明确 PJI 病原微生物的重要标本来源,在术前成功获取关节液,可为 PJI 患者的手术治疗提供重要指

导。已有多项研究报道了单独基于关节液的分子诊断方法的性能,或是与其他样本的平行比较。Huang 等采集了假体周围组织、超声裂解液和关节液标本用于培养和 16S 宽范围-PCR,结果发现对超声裂解液和关节液进行 PCR 对 PJI 诊断的敏感性高于仅用假体周围组织进行 PCR,而特异性无差异^[10]。多项研究显示关节液 PCR 优于传统培养方法,但这些研究仅简单评价了关节液,并未直接与其他标本类型比较^[4,11-13]。然而,一项研究认为联合关节液培养和血清 CRP 的诊断敏感性和特异性优于关节液 PCR。

假体周围组织

相对总量较少的关节液,假体周围组织的样本量充足。Qu 等的一项 meta 分析比较了假体周围组织、关节液和超声裂解液,结果显示组织标本的敏感性最高,而超声裂解液的特异性更佳。其他的研究认为组织 PCR 的诊断效能不如培养,然而这些研究仅比较超声裂解液和组织的培养及 PCR 检测^[15,16]。

拭子

拭子标本很少被应用于分子诊断。Omar 等将拭子标本的 16S rRNA PCR 结果与假体周围组织的培养结果进行比较,前者表现出了更高的灵敏度。然而这是唯一评估了拭子应用于 PJI 分子诊断的研究,并且未与其他样本类型做直接比较^[17]。

目前主要评估 16S rRNA PCR 方法用于检测不同标本类型的价值,最近报道的一些新技术如 NGS,需要进一步的研究来明确最佳的标本类型^[18-20]。最近的证据显示,使用纱布或更大的拭子,可获得更大的取样面积,得到更好的测序结果。

综上所述,PJI 分子诊断的最佳标本类型尚不明确。不同的研究中所评估的技术和样本之间存在显著异质性。建议在对相应技术进行仔细评估后再应用于诊断。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Nodzo SR, Bauer T, Pottinger PS, Garrigues GE, Bedair H, Deirmengian CA, et al. Conventional diagnostic challenges in periprosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23 Suppl; S18 - S25. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00385.
- [2] Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 430 - 436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
- [3] Baré J, MacDonald SJ, Bourne RB. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 446: 40 - 44. doi: 10.1097/01.blo.0000218727.14097.d5.
- [4] Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol*. 2008; 31: 97 - 104.
- [5] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 3501 - 3508. doi: 10.1128/JCM.00834-12.
- [6] Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TWR, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and management of periprosthetic joint infection-an international, multicenter study. *HSS J*. 2014; 10: 36 - 44. doi: 10.1007/s11420-013-9366-4.
- [7] Spanghl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 672 - 683.
- [8] Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3196 - 3203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y.
- [9] Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1827 - 1836. doi: 10.1007/s11999-017-5315-8.
- [10] Huang Z, Wu Q, Fang X, Li W, Zhang C, Zeng H, et al. Comparison of culture and broad-range polymerase chain reaction methods for diagnosing periprosthetic joint infection: analysis of joint fluid, periprosthetic tissue, and sonicated fluid. *Int Orthop*. 2018; 42: 2035 - 2040. doi: 10.1007/s00264-018-3827-9.
- [11] Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 90: 115 - 119. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.016.
- [12] Janz V, Schoon J, Morgenstern C, Preininger B, Reinke S, Duda G, et al. Rapid detection of periprosthetic joint infection using a combination of 16s rDNA polymerase chain reaction and lateral flow immunoassay: a pilot study. *Bone Joint Res*. 2018; 7: 12 - 19. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0103.R2.
- [13] Lausmann C, Zahar A, Citak M, Brañes J, Schmidt S, Frommelt L, et al. Are there benefits in early diagnosis of prosthetic joint infection with multiplex polymerase chain reaction? *J Bone Jt Infect*. 2017; 2: 175 - 183. doi: 10.7150/jbji.22062.
- [14] Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, et al. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 2742 - 2746. doi: 10.1128/JCM.00657-13.
- [15] Rak M, Kavčič M, Treščič R, ČOR A. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection: sonication fluid better than periprosthetic tissue. *Acta Orthop*. 2016; 87: 339 - 345. doi: 10.3109/17453674.2016.1165558.
- [16] Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Mandrekar JN, Patel R. Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79: 448 - 453. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.021.
- [17] Omar M, Petri M, Hawi N, Krettek C, Eberhard J, Liodakis E. Higher sensitivity of swab polymerase chain reaction compared with tissue cultures for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018; 26: 2309499018765296. doi: 10.1177/2309499018765296.
- [18] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147 - 154.
- [19] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J*. 2018; 100 - B: 127 - 133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [20] Ivy MI, Thoendel MJ, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Abdel MP, et al. Direct detection and identification of prosthetic joint infection pathogens in synovial fluid by metagenomic shotgun sequencing. *J Clin Microbiol*. 2018; 56. doi: 10.1128/JCM.00402-18.

Pablo S. Corona, Daniel Monsalvo, Hamidreza Yazdi, Matias Vicente

问题 3: 鉴定痤疮丙酸杆菌导致的 SSI/PJI 的最佳方法是什么?

建议: 延长微生物培养时间(最多 14 天)被认为是目前鉴定痤疮丙酸杆菌的最佳诊断方法,在巯基乙酸肉汤中进行次代培养可提高痤疮丙酸杆菌的培养阳性率。

证据等级: 中等。

代表投票: 赞成: 92%;反对: 3%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

理由

痤疮丙酸杆菌是一种生长缓慢、厌氧、耐氧、不产芽孢的革兰阳性杆菌^[1]。它是皮肤正常菌群的一部分,也存在于深层组织^[2]。侵袭性感染(尤其是骨科内植物相关感染)中分离得到的菌株与皮肤表面痤疮丙酸杆菌产生物膜的能力不同^[3,4]。诊断关节置换术后低度感染通常很困

难,因为临床表现和诊断检测结果可能并不一致^[5,6]。痤疮丙酸杆菌也是培养中常见的污染菌,因此从假体周围标本中培养得到这种微生物的意义不一定总是明确的^[7]。

临床症状和体征

诊断由痤疮丙酸杆菌导致的髋、膝关节 PJI 仍存在挑战,这主要是由于痤疮丙酸杆菌呈惰性,主要症状仅为疼

痛和僵硬,而非更典型的感染症状^[6-9]。

血清生物标志物

Tebruegge 等发现,75%的痤疮丙酸杆菌骨科感染患者的血液白细胞计数是正常的^[10]。一些研究表明,在这种低度感染中,血清 ESR 和 CRP 的敏感性较低^[5,7,10-14]。在一项集中于痤疮丙酸杆菌导致的 TKA 感染的研究中^[8],Nodzo 等发现,与金黄色葡萄球菌引起的 TKA 感染相比,痤疮丙酸杆菌 PJI 组的 ESR 和 CRP 水平更低(ESR: 23 mm/h vs. 56 mm/h; CRP: 2.0 mg/dL vs. 5.9 mg/dL)。Grosso 等的一项前瞻性研究^[15],观察了 69 例行肩关节翻修术的患者,血清 IL-6 并不是有效的诊断标志物。

关节液生物标志物

关节液白细胞计数和中性粒细胞百分比在诊断髌、膝关节 PJI 中具有较高的敏感性和特异性^[16-18],而它们在低度感染中的诊断阈值尚不清楚^[13,19]。Nodzo 等最近的一项研究,比较了 16 例由痤疮丙酸杆菌和 30 例金黄色葡萄球菌造成的膝关节 PJI^[8],痤疮丙酸杆菌组关节液白细胞数中位数为 19 950/mm³。与金黄色葡萄球菌组相似(26 250/mm³, $P=0.31$);关节液中多核细胞百分比中位数也相似(95.5% vs. 95%, $P>0.13$)。

最近的一项调查发现,在肩关节 PJI 患者中,关节液 IL-6 水平升高与痤疮丙酸杆菌培养阳性密切相关^[20]。

关节液白细胞酯酶(leukocyte esterase, LE)已被认为是一种快速有效的 PJI 诊断标志物^[21]。但其在低度感染病例中的应用尚未被充分研究。前瞻性研究中发现,肩关节置术后感染病例中,LE 的敏感性为 30%,特异性为 67%。63%的阳性培养结果中分离出痤疮丙酸杆菌。

许多研究认为 α -防御素 1(alpha-defensin 1, AD-1) 是十分有价值的诊断 PJI 的生物标志物^[22-25]。尽管 AD-1 被证实是一种有用的诊断工具,且与微生物种类无关^[26],但应用于像痤疮丙酸杆菌这样的低毒力病原菌感染中仍有争议。在 Frangiamore 等最近的一项前瞻性研究,评估了 33 例肩关节置换术后疼痛患者^[27]。他们发现 α -防御素诊断肩关节 PJI 的敏感性为 63%,特异性为 95%,AUC 为 0.78。尽管 63%的灵敏度并不理想,但相比其他的术前检查已有改善。他们还发现,与培养阴性组相比, α -防御素水平与痤疮丙酸杆菌的生长密切相关。在这种低度感染中,必须考虑到 α -防御素假阴性结果的风险^[28],以及 α -防御素检测并无法明确病原菌。

总之,血清和关节液标志物在痤疮丙酸杆菌导致的假体周围感染诊断中的应用价值尚不清楚,仍有待改进。

培养技术

痤疮丙酸杆菌是一种生长缓慢、苛养的细菌,与常规骨科标本相比,需要更长的培养时间。长期以来,由于实验室常规采用的培养时间较短,痤疮丙酸杆菌在骨与关节

感染中被低估^[29-31]。一项研究^[8]比较了痤疮丙酸杆菌感染(16 例)和金黄色葡萄球菌感染(30 例),前者平均培养时间为(8.3±2.0)天,后者平均培养时间为(1.8±0.8)天($P<0.0001$)。在另一项研究中,痤疮丙酸杆菌培养在术后 3~27 天培养阳性;其中,45%的培养在 1 周时阳性,86%在 2 周时阳性,97%在 3 周时阳性,100%在术后 4 周阳性,故痤疮丙酸杆菌培养结果假阴性可能是由于培养时间短或培养样本不足造成的^[11]。另一方面,由于痤疮丙酸杆菌是实验室中常见的培养污染菌,延长培养时间超过界限(比如 14 天)可能会导致较高的假阳性结果。

众所周知,常规培养条件下,痤疮丙酸杆菌的培养时间需要超过 5 天^[32],但最佳培养时间在业内仍有争议。最近的研究建议延长培养时间最长可达 14 天^[31,33],然而,延长培养耗材且耗力,而且还可能增加检出临床无关菌的可能性。最近的一项研究表明,7 天的培养时间足以准确诊断骨科内植物相关感染^[34]。在这项研究中,96.6%的感染在 7 天内被检出,但是纳入的 58 例感染中,仅有 1 例是由痤疮丙酸杆菌引起的。然而,Bossard 等的一项研究^[30]纳入 70 例 *C. acnes* 骨科感染患者,发现将培养时间缩短到 7 天会导致 15 例误诊(21.4%)。此外,该研究表明,延长培养时间超过 10 天并不能提高敏感性。因此,该作者建议在高度怀疑痤疮丙酸杆菌感染的情况下,先进行为期 10 天的培养,然后盲移到巯基乙酸盐肉汤中进行传代培养。他们发现,与其他方法相比,活检组织标本在巯基乙酸盐肉汤中的培养阳性时间的中位数有明显差别($P=0.0001$)。巯基乙酸盐肉汤对痤疮丙酸杆菌的培养效果最好(软组织灵敏度为 66.3%,骨组织灵敏度为 75%),与需氧、厌氧琼脂平板法培养有显著性差异(灵敏度分别为 5.1%和 42.1%, $P=0.0001$)。

Frangiamore 等开展的一项评估肩关节置换术患者的研究^[35]同样支持痤疮丙酸杆菌需要为期 10 天的培养时间。在 Rieber 等最近的一项研究中,在增加了肝消化物的巯基乙酸盐肉汤中,6 天内就可以培养到厌氧菌,并强调了使用补充生长介质对提高培养效率的重要性^[14]。

延长培养时间可能会导致样本污染而产生假阳性结果,还会影响真正病原菌的鉴定。在 Bossard 等研究中,培养 7 天后,会有 61.7%的非感染组样本被记录为培养阳性。该结果与 Butler-Wu 等的研究相一致,后者研究显示,在第 13 天后 21.7%的标本培养阳性,其中只有一份标本属于非感染组^[31]。培养阳性的比例和培养时间可能有助于区分真阳性和假阳性结果。在一项纳入 46 例痤疮丙酸杆菌培养阳性的肩关节翻修术的回顾性研究中,真阳性组的培养时间明显短于可能污染组(中位数 5 天 vs. 9 天, $P=0.002$)。培养阳性份数较多和培养阳性比例较高的病例,其培养天数明显较少($P=0.001$)^[35]。以 2 份样本培养出相同病原为标准,PJI 标本(真阳性)检出痤疮丙酸杆菌的可能性是其他标本的 6.3 倍,作者认为若无组织学证据,仅有 1 份阳性培养结果并不具备诊断意义,更有可能

是污染造成的^[5,31]。

最近的研究表明,与传统的假体周围组织培养相比,超声可破坏生物膜,超声裂解液的培养能够提高髌、膝关节 PJI 的病原菌检出效率^[36]。而对痤疮丙酸杆菌来说,这样的优势是否还存在则存在争议。Piper 等^[37]进行的一项研究中,通过对 136 例肩关节置换术或切除成形术病例的研究,发现假体超声裂解液相比假体周围组织的培养效果更好(66.7% vs. 54.5%, $P=0.046$)。Portillo 等研究了 39 例骨科内植物相关感染,超声裂解液培养可检出全部的 5 例痤疮丙酸杆菌感染,而假体周围组织培养仅检出 2 例痤疮丙酸杆菌感染^[38]。然而,其他作者并没有发现在痤疮丙酸杆菌 PJI 病例中使用超声裂解液的优势。Bossard 等对最佳培养时间进行了研究^[39],对 35 例痤疮丙酸杆菌感染的 PJI 患者的亚分析发现,至少 1 份标本培养阳性为标准,组织培养的敏感性为 96.2%(25/26),超声裂解液的敏感性仅为 46.2%(12/26)。Grosso 等比较了超声裂解液培养和标准培养方法对肩关节 PJI 诊断价值^[39],他们发现在肩关节翻修患者中,超声裂解液培养对 PJI 的诊断价值并未优于标准的术中组织和液体培养。

分子诊断技术

近年来,已出现多种通过检测微生物的遗传物质来明确病原微生物的分子诊断技术^[40,41]。这些技术似乎前景良好,但也同样受到许多质疑。PCR 检测技术的问题是它无法将检测到的死亡细菌残留的痕量核酸或正常菌群的核酸,与致病微生物的核酸区别开来。不依赖培养的技术如种特异性 PCR 或 16S rDNA 宽范围 PCR 已被应用于诊断 PJI,它们的优点是对细菌 DNA 和非活性状态细菌(在已使用抗菌药物治疗后)检测灵敏度高^[6,42,43]。Morgenstern 等研究表明,在痤疮丙酸杆菌和凝固酶阴性葡萄球菌等低毒力细菌时,关节液多重 PCR 检测优于关节液培养^[44]。Holmes 等^[41]使用聚合酶链反应限制性片段长度多态性方法(PCR-RFLP)可在 24 小时内检出痤疮丙酸杆菌。这种 PCR-RFLP 法将 PCR 的敏感性与 RFLP 图谱的特异性结合起来,用于鉴定痤疮丙酸杆菌。该方法检测结果可靠、快速,可在取样后 24 小时内检出组织内的痤疮丙酸杆菌,以协助制订治疗策略、针对性使用抗生素,并尽量减少内植物相关失败和翻修手术^[45]。

然而,这些技术也存在不足:每次检测的目标序列是可变的;由于是非定量方法,所以无法明确阳性结果是污染或真正的感染^[6,42,43];还有前述的宽范围 PCR 对混合感染的鉴定是有难度的,对 PJI 的诊断敏感性低^[45,46]。

分子诊断技术有应用前景,但在痤疮丙酸杆菌相关的内植物感染中的应用仍有待进一步探索^[41,47]。另一项备受关注的分子诊断技术是应用 NGS 鉴定 PJI 病原微生物^[48]。根据 Rothman 研究所的研究,NGS 可在 80% 以上的培养阴性病例中检出包括痤疮丙酸杆菌在内的病原菌。一项正在进行的针对肩关节置换的研究表明,NGS 对生

长缓慢细菌(例如痤疮丙酸杆菌)的检出效率可能优于传统培养方法(数据即将公布)。

组织学分析

假体周围组织冰冻切片组织学分析已被推荐用于尚未明确或排除 PJI 诊断的行髌、膝关节翻修患者^[49]。有人担心像痤疮丙酸杆菌这样的低毒力微生物的炎症反应不剧烈,组织中的中性粒细胞浓度较低。根据 Grosso 等的研究结果表明,现被推荐用于髌、膝关节翻修术的冰冻切片诊断阈值(Feldman 的标准),对肩关节痤疮丙酸杆菌感染的诊断敏感性较低(50%)^[50]。在使用作者推荐的诊断阈值时(每 5 倍高倍镜下 >10 个多形核粒细胞),敏感性可上升至 73%。在 Nodzo 等^[8]一项比较研究中,痤疮丙酸杆菌感染组中 88% 的组织样本(14/16)可观察到急性炎症,而金黄色葡萄球菌感染组为 100%(29/29) ($P=0.05$)。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Gharami AA, Kanafani ZA. Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes infections associated with implantable devices. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 1083 - 1094. doi: 10.1080/14787210.2017.1404452.
- [2] Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 419 - 440. doi: 10.1128/CMR.00092-13.
- [3] Perry A, Lambert P. Propionibacterium acnes: infection beyond the skin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9: 1149 - 1156. doi: 10.1586/eri.11.137.
- [4] Holmberg A, Lood R, Mörgelein M, Söderquist B, Holst E, Collin M, et al. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 787 - 795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02747.x.
- [5] Figa R, Muñetón D, Gómez L, Matamala A, Lung M, Cuchi E, et al. Periprosthetic joint infection by Propionibacterium acnes: Clinical differences between monomicrobial versus polymicrobial infection. *Anaerobe.* 2017; 44: 143 - 149. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.008.
- [6] Vasso M, Schiavone Panni A. Low-grade periprosthetic knee infection: diagnosis and management. *J Orthop Traumatol.* 2015; 16: 1 - 7. doi: 10.1007/s10195-014-0294-y.
- [7] Laverne V, Malo M, Gaudelli C, Laprade M, Leduc S, Laflamme P, et al. Clinical impact of positive Propionibacterium acnes cultures in orthopedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017; 103: 307 - 314. doi: 10.1016/j.otsr.2016.12.005.
- [8] Nodzo SR, Westrich GH, Henry MW, Miller AO. Clinical analysis of propionibacterium acnes infection after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1986 - 1989. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.025.
- [9] Shah NB, Tande AJ, Patel R, Berbari EF. Anaerobic prosthetic joint infection. *Anaerobe.* 2015; 36: 1 - 8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.08.003.
- [10] Tebruegge M, Jones C, de Graaf H, Sukhtankar P, Allan RN, Howlin RP, et al. Invasive propionibacterium acnes infections in a non-selective patient cohort: clinical manifestations, management and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 527 - 534. doi: 10.1007/s10096-014-2256-y.
- [11] Pottinger P, Butler-Wu S, Neradilek MB, Merritt A, Bertelsen A, Jette JL, et al. Prognostic factors for bacterial cultures positive for propionibacterium acnes and other organisms in a large series of revision shoulder arthroplasties performed for stiffness, pain, or loosening. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 2075 - 2083. doi: 10.2106/JBJS.K.00861.
- [12] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorli L, et al. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop.* 2017; 41: 1315 - 1319. doi: 10.1007/s00264-017-3430-5.
- [13] McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J.* 2015; 97 - B: 939 - 944. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35500.
- [14] Riecher H, Frontzek A, Jerosch J, Alefeld M, Strohecker T, Ulatowski M, et al. Periprosthetic joint infection caused by

- anaerobes. Retrospective analysis reveals no need for prolonged cultivation time if sensitive supplemented growth media are used. *Anaerobe*. 2018; 50: 12–18. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.009.
- [15] Grosso MJ, Frangiamore SJ, Saleh A, Kovac MF, Hayashi R, Ricchetti ET, et al. Poor utility of serum interleukin-6 levels to predict indolent periprosthetic shoulder infections. *J Shoulder Elbow Surg*. 2014; 23: 1277–1281. doi: 10.1016/j.jse.2013.12.023.
- [16] Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, et al. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1637–1643. doi: 10.2106/JBJS.G.00470.
- [17] Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004; 117: 556–562. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022.
- [18] Dinncen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 554–557. doi: 10.1302/0301-620X.95B4.30388.
- [19] Grau L, Gunder MA, Schneiderbauer M. Difficult-to-detect low-grade infections responsible for poor outcomes in total knee arthroplasty. *Am J Orthop*. 2017; 46: E148–E153.
- [20] Frangiamore SJ, Saleh A, Kovac MF, Grosso MJ, Zhang X, Bauer TW, et al. Synovial fluid interleukin-6 as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 63–70. doi: 10.2106/JBJS.N.00104.
- [21] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 2242–2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
- [22] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsh M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? a prospective study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 408–415. doi: 10.1007/s11999-016-4906-0.
- [23] Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection; comparison with a gold standard. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 42–48. doi: 10.2106/JBJS.16.01522.
- [24] Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 4006–4009. doi: 10.1007/s11999-014-3900-7.
- [25] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -Defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection—best available test? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 456–460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.
- [26] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 198–203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7.
- [27] Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Kovac MF, Higuera CA, Iannotti JP, et al. α -Defensin as a predictor of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015; 24: 1021–1027. doi: 10.1016/j.jse.2014.12.021.
- [28] Adams JR, Schwartz AJ. False-negative synovial alpha-defensin. *Arthroplast Today*. 2017; 3: 239–241. doi: 10.1016/j.artd.2017.05.006.
- [29] Abdulmassih R, Makadia J, Como J, Paulson M, Min Z, Bhanot N. Propionibacterium acnes; time-to-positivity in standard bacterial culture from different anatomical sites. *J Clin Med Res*. 2016; 8: 916–918. doi: 10.14740/jocmr2753w.
- [30] Bossard DA, Ledergerber B, Zingg PO, Gerber C, Zinkernagel AS, Zbinden R, et al. Optimal length of cultivation time for isolation of propionibacterium acnes in suspected bone and joint infections is more than 7 days. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 3043–3049. doi: 10.1128/JCM.01435-16.
- [31] Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 2490–2495. doi: 10.1128/JCM.00450-11.
- [32] Dodson CC, Craig EV, Cordasco FA, Dines DM, Dines JS, Dicarolo E, et al. Propionibacterium acnes infection after shoulder arthroplasty: a diagnostic challenge. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010; 19: 303–307. doi: 10.1016/j.jse.2009.07.065.
- [33] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection; a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1403–1409. doi: 10.1086/592973.
- [34] Schwotzer N, Wahl P, Fracheboud D, Gautier E, Chuard C. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections; a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 61–66. doi: 10.1128/JCM.01766-13.
- [35] Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, Alolabi B, Bauer TW, Iannotti JP, et al. Early versus late culture growth of Propionibacterium acnes in revision shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1149–1158. doi: 10.2106/JBJS.N.00881.
- [36] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654–663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [37] Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1878–1884. doi: 10.1128/JCM.01686-08.
- [38] Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, et al. Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 1622–1627. doi: 10.1128/JCM.03683-14.
- [39] Grosso MJ, Frangiamore SJ, Yakubek G, Bauer TW, Iannotti JP, Ricchetti ET. Performance of implant sonication culture for the diagnosis of periprosthetic shoulder infection. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018; 27: 211–216. doi: 10.1016/j.jse.2017.08.008.
- [40] Hartley JC, Harris KA. Molecular techniques for diagnosing prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: i21–i24. doi: 10.1093/jac/dku249.
- [41] Holmes S, Pena Diaz AM, Athwal GS, Faber KJ, O’Gorman DB, Neer Award 2017; a rapid method for detecting propionibacterium acnes in surgical biopsy specimens from the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2017; 26: 179–185. doi: 10.1016/j.jse.2016.10.001.
- [42] Drancourt M, Bollet C, Carlizo A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 3623–3630.
- [43] Peeters B, Herijgers P, Beuselinc K, Peetermans WE, Herregods M-C, Desmet S, et al. Comparison of PCR–electrospray ionization mass spectrometry with 16S rRNA PCR and amplicon sequencing for detection of bacteria in excised heart valves. *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 2825–2831. doi: 10.1128/JCM.01240-16.
- [44] Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 90: 115–119. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.016.
- [45] Bèmer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, et al. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection; a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 3583–3589. doi: 10.1128/JCM.01459-14.
- [46] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 3501–3508. doi: 10.1128/JCM.00834-12.
- [47] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 127–133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [48] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147–154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [49] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18: 760–770.
- [50] Grosso MJ, Frangiamore SJ, Ricchetti ET, Bauer TW, Iannotti JP. Sensitivity of frozen section histology for identifying Propionibacterium acnes infections in revision shoulder arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 442–447. doi: 10.2106/JBJS.M.00258.

Alexander Shope, Naomi Kobayashi, Adolfo Llinás

问题 4: 对使用分子或基因技术检出的致病菌(如: 密螺旋体属、棒状杆菌属)与培养分离出的致病菌,是否应同等对待?

建议: 答案是否定的。因为罕见致病菌感染的临床预后较差,所以不可把罕见致病菌与常见致病菌等同对待。使用分子或基因技术检出罕见致病菌,有助于在配合手术治疗时指导抗生素的选择。在罕见病原菌感染和多种微生物混合感

染的临床疗效不佳的大背景下,我们不应忽视这些新技术的检测结果,而是要用其帮助制订治疗决策。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 2%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

除葡萄球菌属外,还有多种罕见致病菌可造成 PJI。罕见病原菌 PJI 占美国所有 PJI 病例的 4.5%左右,而培养阴性占 18.6%^[1]。除了培养阴性病原菌外,许多罕见致病菌与混合感染相关^[2]。由于抗生素耐药发生率高,通常需要使用广谱抗生素来覆盖引起感染的特殊病原菌,从而来治疗这些患者^[2]。

在最近的一项回顾性研究中,MRSA、假单胞菌和变形杆菌相关的 PJI 治愈率都相对较低,这意味着最终治疗需要多次翻修手术和更长的住院时间^[3]。除了 MRSA 之外,还有其他致病菌所致 PJI 的预后较差。

与单一微生物感染或培养阴性 PJI 相比,混合感染 PJI 临床结果较差^[2]。此外,与单一致病菌 PJI 相比,混合感染 PJI 有相对较高的截肢率($OR\ 3.8, 95\%CI\ 1.34\sim 10.80, P=0.012$)、关节融合率($OR\ 11.06, 95\%CI\ 1.27\sim 96.00, P=0.029$)以及 PJI 相关病死率($OR\ 7.88, 95\%CI\ 1.60\sim 38.67, P=0.011$)。研究发现革兰阴性菌($OR\ 6.33, P<0.01$)、肠球菌($OR\ 11.36, P<0.01$)、大肠埃希菌($OR\ 6.55, P<0.01$)和非典型病原($OR\ 9.85, P<0.01$)与多种微生物混合感染相关^[2]。与革兰阳性菌相比,革兰阴性菌如铜绿假单胞菌、大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌等导致的 PJI 在清创后的治疗成功率较低^[4]。

真菌也可被当作是导致 PJI 的非典型病原菌之一。尽管真菌感染 PJI 的报道有限,但目前报道的念珠菌 PJI 的临床结局并不令人满意。念珠菌 PJI 的总体病死率为 25%^[5]。多药耐药的革兰阴性菌(如产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌),需要积极的内科和外科协同治疗^[6]。在一项小规模的金黄丙酸杆菌 PJI 病例系列报道中,保留假体清创并不是一种有效的手术选择^[7]。同样,肠球菌相关 PJI 虽不常见,但目前报道其治疗成功率也很低^[8,9]。

由于临床结局与致病因子的特点相关,因此理想的目标是正确识别导致感染的所有病原菌^[2]。然而,部分罕见致病菌仍难以检测或需较长时间才能培养出来^[10],因此缺乏了重要的诊断信息,并且阴性培养结果对临床医生制订治疗方案带来了很大的挑战。最近,研究集中于探索和开发新的感染检测和病原菌鉴定技术。其中最前沿的是分子和基因学方法,如 PCR 检测。虽然目前的分子和遗传方法往往具有较高的敏感性,但它们的特异性都较低,因此目前不能作为单一诊断试验^[10]。然而,随着技术的不断改进,对病理因素的更深入了解,将有可能帮助医生能够根据抗生素耐药基因等信息做出更明确的

治疗决策。

Tarabichi 等研究了新的分子和基因技术的应用,也被称为 NGS^[11]。根据他们的研究结果,NGS 可以作为辅助致病菌鉴定的有效补充手段^[11]。虽然他们的研究显示出很好的应用前景,他们也提到需要开展更大规模的研究来验证该技术的临床实用性。

二期翻修手术仍然是慢性 PJI 手术治疗的“金标准”,尤其是当致病微生物为耐药或产生物膜的微生物。新的病原鉴定方法的出现将有可能让医生选择更合适的抗生素治疗方案^[9,11,12]。目前仍需要更多的研究来进一步验证这些技术。然而,可以明确的是,罕见病原菌感染的临床预后较差,因此需要对常规方案做一些调整,即便仅仅是改为更有针对性的抗生素方案。新的分子和基因技术在帮助诊断这些类型的感染方面有很好的前景。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] McLawhorn AS, Nawabi DH, Ranawat AS. Management of resistant, atypical and culture-negative periprosthetic joint infections after hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016; 10: 615 - 632. doi: 10.2174/1874325001610010615.
- [2] Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial periprosthetic joint infections; outcome of treatment and identification of risk factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 2082 - 8. doi: 10.2106/JBJS.15.01450.
- [3] Cunningham DJ, Kavolus JJ, Bolognesi MP, Wellman SS, Seyler TM. Specific infectious organisms associated with poor outcomes in treatment for hip periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1984 - 1990.e5. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.027.
- [4] Hsieh P, Lee MS, Hsu K, Chang Y, Shih H, Ueng SW. Gram negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1036 - 1043. doi: 10.1086/605593.
- [5] Ueng SW, Lee CY, Hu C, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3002 - 3009. doi: 10.1007/s11999-013-3007-6.
- [6] de Sanctis J, Teixeira L, van Duijn D, Odio C, Hall G, Tomford JW, et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis*. 2014; 25: 73 - 78. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.028.
- [7] Achermann Y, Liu J, Zbinden R, Zingg PO, Anagnostopoulos A, Barnard E, et al. Propionibacterium avidum; A virulent pathogen causing hip periprosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 54 - 63. doi: 10.1093/cid/cix665.
- [8] Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Della Valle CJ, Parvizi J. Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2708 - 2716. doi: 10.1007/s11999-012-2374-8.
- [9] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 933 - 947. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017.
- [10] Yoon HK, Cho SH, Lee DY, Kang BH, Lee SH, Moon DG, et al. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection; epidemiology, diagnosis and treatment. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29: 155 - 164. doi: 10.5792/ksrr.16.034.
- [11] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg*. 2018; 100: 147 - 154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [12] Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhavre A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet*. 2016; 387: 386 - 394. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.

2.5 影像学诊断

Jiří Gallo, Peter Sculco, Milan Kaminek, Eva Nieslanikova, Libuse Quinn

问题 1: 哪些影像技术可用于辅助评估感染范围并指导假体取出清创手术?

建议: 影像学技术可以提示人工关节感染患者的软组织以及骨骼受累范围。CT、MRI 或核医学技术的使用可以帮助显示骨和软组织受累的范围并且可以指导清创手术。

证据等级: 有限。

代表投票: 赞同: 86%; 反对: 8%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

推荐强度定义

通过简明地介绍文献数量和质量来提供推荐强度, 同时考虑临床经验与其局限性之间的平衡。为了标准化来自不同医学分支的共识文件/专家意见, 我们采用了来自 AAOS 临床实践指南和系统评价方法来定义推荐强度和评估证据^[1]。

入选研究可能在诸多参数方面存在缺陷, 如研究设计(随机对照/前瞻性/回顾性)、研究类型(诊断性研究/病例对照研究/观察性研究/病例报告研究)、主要目的、研究人群、研究纳入/排除标准、PJI 定义、PJI 的诊断金标准、不同的临床标本(脓肿、软组织水肿、假体周围积液、骨破坏)、数据收集/分析/解释等。因此, 所选研究质量的评价方法与 GRADE 推荐方法保持一致^[2]。在 GRADE 方法中, 随机试验提供高质量证据, 而低质量证据多为观察性研究。5 个因素可能导致对证据质量的评价下降: 研究的局限性或偏倚风险, 研究结果的不一致、证据的间接性、精确度不够和发表偏倚^[3]。根据 AAOS 手册^[1], 高质量的诊断研究不能有任何实质性的缺陷, 中等质量的研究应少于 2 个缺陷, 低质量的诊断研究应少于 3 个缺陷, 而质量非常低的研究有 3 个以上的实质性缺陷。观察性研究分类如下: 高质量研究的缺陷应少于 2 个, 中等质量研究有 2~4 个缺陷, 低质量的研究有 4~6 个缺陷, 非常低质量研究的缺陷超过 6 个。

阐释

治疗 PJI 的关键是去除所有感染和坏死组织。在临床实践中, 外科医生必须根据自己的经验来判断该切除哪些感染和(或)坏死组织。明显健康的组织和骨表面会有活动性出血, 此外, 组织颜色、结构、完整性可以指导切除范围, 外科医生可以使用特定染料(例如亚甲蓝)作为视觉辅助以区分坏死组织和健康软组织。目前, 关于是否可以在术前使用影像学检查来更好地确定软组织和骨的感染范围, 或者指导外科清创的程度和深度, 尚未达成共识。虽然部分影像学方法已被用于选择性病例的诊断, 例如钢标记的骨扫描, 但术前影像学方法是否能通过其空间分辨率准确地定位需要清创的受累软组织区域仍有争议^[4]。本共识要解决的主要问题是, 基于目前可获得的证据, 确定术前影像学检查, 以及何种类型的影像学检查可以最准确地区分感染和未感染的软组织和骨骼之间的边界, 并定量和定性评估慢性 PJI 相关的软组织与骨破坏的范围。

使用 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、SCOPUS、ScienceDirect 和 Google Scholar 等数据库进行文献检索。搜索策略使用医疗主题词表(MeSH)术语“髋关节置换术”“膝关节置换术”“感染”“人工关节感染”“假体关节感染”“核素成像”“白细胞成像”“抗粒细胞成像”“¹⁸F-氟脱氧葡萄糖”“正电子发射断层扫描”“超声波”“计算机断层

扫描”“磁共振成像”“常规射线照相”及“最佳匹配”。

我们使用布尔运算符“AND”和“OR”来标识术语集的交集和并集。对所有选定文章的参考文献进行了反复核对。两位作者(EN 和 LQ)分别进行了文献检索。首先, 通过标题和摘要筛选文献, 确定了 495 个可能相关的研究, 随后进一步挑选了其中包括综述和荟萃分析在内的 229 篇文献用于提取数据。

研究的选择

根据临床问题, 我们提出对每个数据库搜索结果进行审查的纳入和排除标准。文章标题和摘要的初步审查可以筛选出可能相关的研究。纳入标准是人体研究, 排除标准是“限于英语的研究”。本研究结果是基于已分析的 49 篇全文。

数据的提取

文献选择完成后, 提取相关的研究数据(患者数量、年龄、性别、PJI 部位、PJI 类型、单或多中心研究、研究期限、研究类型、研究设计、影像检查类型、PJI 定义、金标准、特定成像方法的特征、研究的局限性), 然后针对特定问题设计电子表格。在数据提取和表格填写完成后, 两位高级作者(JG 和 MK)对用于提供推荐强度的特定研究的质量进行再次评估。

传统的放射线成像术(conventional radiography, CR)可以显示出感染假体周围骨骼以及肿胀软组织的“破坏征象”^[5,6]。然而,这些影像学改变并非 PJI 所特有的,而且仅在少数 PJI 病例中出现。我们没有发现任何支持 CR 在显示 PJI 的骨或软组织病变范围中作用的诊断研究,因此,没有任何证据支持应用 CR 显示 PJI 的受累组织。唯一的例外是当 CR 提示存在明显的骨髓炎、骨膜反应等改变时,可能在术前计划清创和骨组织截除范围时提供一定程度的帮助。

超声检查可显示感染关节内部和周围的积液,并可区分实质性和液性病变。Sdao 等报道,超声可以观察到 THA 后的浅表积液、皮下瘘管以及深部假体周围的积液^[7]。但是,这些并不是感染的特异征象。超声引导下的髌关节穿刺抽液(活组织检查)提高了抽吸的准确性^[8]。在这里,我们建议将证据强度归结为低(有限)。该结论的提出主要是基于病例报告和低质量的小系列研究^[9-11]。

CT 非常适合评估骨性结构,也可用于评估软组织病变,但对于感染的特异度并不高^[12]。CT 可以检测到 TJA 周围的脓肿,这在临床上非常有用,因为腰肌脓肿也会被误诊为 PJI^[13]。另一方面,CT 关节造影可以显示骨侵蚀、透亮线、瘘管、关节外肿胀或积液之间的交通^[14,15]。此外,CT 可显示有静脉受压的髂外血管移位^[11]。因此,尽管是基于无对照的研究^[16,17]和小系列的研究结果^[15,18,19],考虑到上述发现,以及 CT 检查结果的临床价值(阳性或阴性),我们的结论是腹部/髌部 CT 的推荐强度为中等。CT 应与其他影像或实验室方法相结合,以便更好地确定 PJI 累及的软组织和骨破坏范围。

MRI 可以检测 PJI 的骨髓变化以及关节腔和软组织累及范围(水肿或积液)。此外,MARS 能够更准确地评估假体周围组织^[14]。对比 MRI 可以有助于检测腰大肌脓肿^[20]。与放射检查相比,MRI 对髌关节 PJI 的特异性更高,因为它可以区分液体性质(浆液性、化脓性或血肿)^[21]。此外,在 1.5T 冠状快速自旋回波 T2 加权 MRI 中,优化 MRI 参数[有和无视角倾斜(view angle tilting, VAT)校正]可能取得更好的结果^[22]。静脉钆对比增强 MRI 可以提高脓肿检测的特异性,尽管近期非对比增强 MRI 与弥散加权成像也取得了相似的性能^[23]。尽管如此,MRI 仍应与其他影像或实验室方法相结合,以准确显示 PJI 累及的软组织或骨破坏范围。与 CT 相似,我们建议在这个特定的临床问题中 MRI 的推荐强度为中等。

核医学技术常规用于某些临床情况下肌肉骨骼系统特定感染的诊断^[24]。它们基于各种原理(放射性标记的细胞、多肽、抗体或¹⁸F FDG)来检测感染组织。近期的系统回顾和荟萃分析显示,放射性标记的白细胞的阳性/阴性似然比和诊断比值比具有巨大的诊断潜力^[4]。抗粒细胞闪烁扫描和联合放射性标记的白细胞和骨髓闪烁扫描似乎是确诊膝关节 PJI 的高度特异性成像方式。FDG - PET (¹⁸F 脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描)可能不是首选的成像

方式,因为它更为昂贵,且不能更有效地确诊膝关节人工关节感染^[4]。然而,大部分证据都是过时的,最近核医学技术的创新提高了图像的质量和检测的灵敏度(特别是 SPECT/CT - 单光子发射计算机断层扫描),但在本综述中没有充分体现。

迄今为止,人们对这些方法能否准确显示假体周围组织的感染范围有一定的了解。放射性标记的白细胞或抗粒细胞 SPECT/CT 成像已被用于区分无菌性松动与感染^[4,25]。

Filippi 和 Schillaci^[26]描述了混合 SPECT/CT 在锝-六甲基丙二胺胍(^{99m}Tc - HMPAO)标记的白细胞闪烁扫描中对骨和关节感染诊断的作用。在 28 例患者的样本中(其中 13 例怀疑有骨科内植物感染),无论是骨髓炎患者还是骨科内植物患者,SPECT/CT 均可以区分出骨骼与软组织受累情况。

Graute^[27]发现,与单独 SPECT 或平面成像相比,^{99m}Tc - 抗粒细胞 SPECT/CT 对检测低毒力假体关节感染更有价值。31 例患者中有 9 例(1 例髌关节和 8 例膝关节假体)临床诊断出关节感染。SPECT/CT 的灵敏度和特异性进一步增加至 0.89 和 0.73(单独 SPECT 为 0.89 和 0.45,平片为 0.66 和 0.60)。在本研究提供的病例中,SPECT/CT 图像还显示骨或骨髓感染的程度,显示患者的感染具有特征性模式,表明平面分页时存在滑膜炎,或者除外由于膈动脉生理摄取误诊的感染。通过图像融合获得最佳准确度,可以显示病理示踪剂积累的病灶的解剖分布以及感染范围。通过这种方式,该成像方法似乎适合于消除假阳性和假阴性结果。

Trevail^[28]同样描述了 SPECT/CT 对髌部 PJI(235 名患者)的诊断效能。成像方法包括^{99m}Tc 骨闪烁扫描和¹¹¹In 白细胞闪烁扫描,以及必要时的骨髓闪烁扫描。与之前的研究相似,SPECT/CT 可以更准确地定位骨和白细胞闪烁扫描的异常摄取。最近,Liberatore^[29]等一项研究的初步结果显示,白细胞扫描有潜力成为髌关节和膝关节假体感染开放活检的指导。

Tam^[30]回顾了使用 SPECT - CT 随访 THA 后的并发症,包括无菌性松动和 PJI。SPECT/CT 的 CT 部分可能有助于解读 SPECT 图像。CT 可以显示具有相关骨膜反应的透亮区域,与闪烁扫描中出现摄取增加的部位相对应。CT 还可以显示软组织改变,例如关节扩张、滑囊积液或肌肉中的积液。

此外,Palestre^[31]的研究提示,SPECT/CT 对显示感染的存在和程度有帮助。例如,对于阳性结果的患者,SPECT/CT 检查可以提供有关感染程度以及涉及原生骨和假体的其他异常信息,关节穿刺可以与组织培养同时进行。对于阴性结果的患者,CT 部分可以提示有关假体失败的其他原因。

与白细胞或抗粒细胞成像相比,FDG - PET 可能不是首选的成像方式,因为它不能更有效地确认 PJI^[25,31]。

FDG 的假体周围活性不仅可以在感染中看到,也可以在滑膜炎和无菌性松动中出现^[32,33],所以 FDG - PET/CT 的特异性非常低。具有高特异性的 FDG 标记的白细胞 PET/CT 可能是假体感染成像中一种比标记的白细胞闪烁扫描更有用的方法^[34,35]。然而,FDG 标记的白细胞 PET/CT 存在一些缺点,包括标记白细胞所需的时间相对较长,注射和成像之间的时间较长(3 小时),以及 FDG 使用剂量较高(是肿瘤显影所用剂量的两倍)等问题有待解决^[35]。

尽管早期研究中描述的 FDG 特异性较低^[32,33],但最近的一项回顾性研究^[36]显示 FDG - PET/CT 与常规检测相比(关节液/假体周围组织培养或临床随访超过 6 个月作为金标准),诊断髋关节 PJI 更为有效。Fukui^[37]等针对 5 例延迟再植入髋臼假体的病例,为了在二期全髋关节翻修手术中保留固定良好的非骨水泥股骨假体方面做出合适的决策,使用 FDG - PET 来评估感染是否侵入股骨假体周围的骨组织。二期翻修术后平均随访 4.2 年,5 例患者均未发生 PJI 复发。

总之,我们建议在这个特定的临床问题中核医学技术推荐等级为中等。

未来发展

目前存在新的影像学技术,如分子成像方法可以准确地显示肌肉骨骼组织的感染程度。但是,这些方法的临床价值应该在进一步诊断性研究中得到证实。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline and Systematic Review Methodology. https://www.aaos.org/uploaded-Files/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes_v2.0_Final.pdf.
- [2] Brozek JL, Akl EA, Joeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009; 64: 1109 - 1116. doi: 10.1111/j.1398 - 9995.2009.02083.x.
- [3] Guyatt G, Akl EA, Oxman A, Wilson K, Puhan MA, Wilt T, et al. Synthesis, grading, and presentation of evidence in guidelines: article 7 in integrating and coordinating efforts in COPD guideline development. An official ATS/ERS workshop report. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9: 256 - 261. doi: 10.1513/pats.201208 - 060ST.
- [4] Verberne SJ, Rajmakers PG, Temmerman OP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1638 - 1645. doi: 10.2106/JBJS.15.00898.
- [5] Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 1045 - 1063. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.003.
- [6] Zajonc D, Wuthe L, Tiepolt S, Brandmeier P, Prietzel T, von Salis-Soglio GF, et al. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: a 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg*. 2015; 9: 20. doi: 10.1186/s13037 - 015 - 0071 - 8.
- [7] Sdao S, Orlandi D, Aliprandi A, Lacelli F, Sconfienza LM, Randelli F, et al. The role of ultrasonography in the assessment of periprosthetic hip complications. *J Ultrasound*. 2015; 18: 245 - 250. doi: 10.1007/s40477 - 014 - 0107 - 4.
- [8] Bureau NJ, Ali SS, Chhem RK, Cardinal E. Ultrasound of musculoskeletal infections. *Semin Musculoskelet Radiol*. 1998; 2: 299 - 306. doi: 10.1055/s-2008 - 1080109.
- [9] Baratelli M, Cabitza P, Parrini L. Ultrasonography in the investigation of loose hip prostheses. *Ital J Orthop Traumatol*. 1986;

- 12: 77 - 83.
- [10] van Holsbeek MT, Eyster WR, Sherman LS, Lombardi TJ, Mezger E, Verner JJ, et al. Detection of infection in loosened hip prostheses: efficacy of sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 163: 381 - 384. doi: 10.2214/ajr.163.2.8037036.
- [11] Cheung YM, Gupte CM, Beverly MJ. Iliopsoas bursitis following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2004; 124: 720 - 723. doi: 10.1007/s00402 - 004 - 0751 - 9.
- [12] Chang CD, Wu JS. Imaging of musculoskeletal soft tissue infection. *Semin Roentgenol*. 2017; 52: 55 - 62. doi: 10.1053/j.ro.2016.10.001.
- [13] Atif M, Malik AT, Noordin S. Psoas abscess masquerading as a prosthetic hip infection: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 42: 17 - 19. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.11.054.
- [14] Blum A, Gondim-Teixeira P, Gabiache E, Roche O, Sirveaux F, Olivier P, et al. Developments in imaging methods used in hip arthroplasty: a diagnostic algorithm. *Diagn Interv Imaging*. 2016; 97: 735 - 747. doi: 10.1016/j.diii.2016.07.001.
- [15] Jacquier A, Champsaur P, Vidal V, Stein A, Monnet O, Drancourt M, et al. [CT evaluation of total HIP prosthesis infection]. *J Radiol*. 2004; 85: 2005 - 2012.
- [16] Buttaro M, González Della Valle A, Piccaluga F. Psoas abscess associated with infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002; 17: 230 - 234.
- [17] Gunaratne GD, Khan RJ, Tan C, Golledge C. Bilateral prosthetic hip joint infections associated with a Psoas abscess. A case report. *J Orthop Case Rep*. 2016; 6: 3 - 6. doi: 10.13107/jocr.2250 - 0685.472.
- [18] Dauchy FA, Dupon M, Dutronc H, de Barbeyrac B, Lawson-Ayayi S, Dubuisson V, et al. Association between psoas abscess and prosthetic hip infection: a case-control study. *Acta Orthop*. 2009; 80: 198 - 200. doi: 10.3109/17453670902947424.
- [19] Lawrenz JM, Mesko NW, Higuera CA, Molloy RM, Simpfendorfer C, Babic M. Treatment challenges of prosthetic hip infection with associated iliopsoas muscle abscess: report of 5 cases and literature review. *J Bone Jt Infect*. 2017; 2: 127 - 135. doi: 10.7150/jbji.16429.
- [20] Volpin A, Kini SG, Berizzi A. Psoas muscle pyogenic abscess in association with infected hip arthroplasty: a rare case of simultaneous bilateral presentation. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015. doi: 10.1136/bcr - 2015 - 209711.
- [21] Aliprandi A, Sconfienza LM, Randelli F, Bandirali M, Di Leo G, Sardaneli F. Magnetic resonance imaging of painful total hip replacement: detection and characterisation of periprosthetic fluid collection and interobserver reproducibility. *Radiol Med*. 2012; 117: 85 - 95. doi: 10.1007/s11547 - 011 - 0706 - 5.
- [22] Jiang MH, He C, Feng JM, Li ZH, Chen Z, Yan FH, et al. Magnetic resonance imaging parameter optimizations for diagnosis of periprosthetic infection and tumor recurrence in artificial joint replacement patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 36995. doi: 10.1038/srep36995.
- [23] Chun CW, Jung JY, Baik JS, Jee WH, Kim SK, Shin SH. Detection of soft-tissue abscess: Comparison of diffusion-weighted imaging to contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47: 60 - 68. doi: 10.1002/jmri.25743.
- [24] Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Clin Radiol*. 2016; 71: 632 - 646. doi: 10.1016/j.crad.2016.01.003.
- [25] Verberne SJ, Sonnega RJ, Temmerman OP, Rajmakers PG. Erratum to: what is the accuracy of nuclear imaging in the assessment of periprosthetic knee infection? a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1753 - 1754. doi: 10.1007/s11999 - 017 - 5327 - 4.
- [26] Filippi L, Schillaci O. Usefulness of hybrid SPECT/CT in 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for bone and joint infections. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1908 - 1913.
- [27] Graute V, Feist M, Lehner S, Haug A, Müller PE, Bartenstein P, et al. Detection of low-grade prosthetic joint infections using 99mTc-antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 1751 - 1759. doi: 10.1007/s00259 - 010 - 1431 - 3.
- [28] Trevail C, Ravindranath-Reddy P, Sulkin T, Bartlett G. An evaluation of the role of nuclear medicine imaging in the diagnosis of periprosthetic infections of the hip. *Clin Radiol*. 2016; 71: 211 - 219. doi: 10.1016/j.crad.2015.10.026.
- [29] Liberatore M, Gentile G, Follacchio GA, Frantellizzi V, De Vincentis G, Monteleone F, et al. 99mTc-labeled white blood cell scan as a guide to open biopsy in the management of hip and knee prosthesis infection: preliminary results. *Curr Radiopharm*. 2017; 10: 29 - 34. doi: 10.2174/1874471009666161117120358.
- [30] Tam HH, Bhaludin B, Rahman F, Weller A, Ejindu V, Parthipun A. SPECT - CT in total hip arthroplasty. *Clin Radiol*. 2014; 69: 82 - 95. doi: 10.1016/j.crad.2013.08.003.
- [31] Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol*. 2014; 6: 446 - 458. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.446.
- [32] Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K. The use of [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses. *Nucl Med Commun*. 2002; 23: 645 - 653.
- [33] Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in

- periprosthetic infection in painful hip prostheses. Nucl Med Commun. 2002; 23: 851 - 855.
- [34] Yilmaz S, Ocak M, Asa S, Aliyev A, Ozhan M, Halac M, et al. The different distribution patterns of FDG and FDG-labelled WBC in inflammatory and infectious lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012; 39: 1660 - 1661. doi: 10.1007/s00259-012-2170-4.
- [35] Aksoy SY, Asa S, Ozhan M, Ocak M, Sager MS, Erkan ME, et al. FDG and FDG-labelled leucocyte PET/CT in the imaging of prosthetic joint infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41: 556 - 564. doi: 10.1007/s00259-013-2597-2.
- [36] Kwee RM, Broos WA, Brans B, Walenkamp GH, Geurts J, Weijers RE. Added value of 18F-FDG PET/CT in diagnosing infected hip prosthesis. Acta Radiol. 2018; 59: 569 - 576. doi: 10.1177/0284185117726812.
- [37] Fukui K, Kaneuji A, Ueda S, Matsumoto T. Should well-fixed uncemented femoral components be revised in infected hip arthroplasty? Report of five trial cases. J Orthop. 2016; 13: 437 - 442. doi: 10.1016/j.jor.2015.09.006.

Jiří Gallo, Stuart Goodman, Michal Svoboda, Eva Nieslanikova

问题 2: 关节置换术后假体在位的患者, 哪些影像学征象提示发生了感染?

建议: 髋、膝关节 PJI 的影像学特征包括早期假体松动、假体移位、假体周围出现透亮线和(或)假体周围的骨溶解, 尤其是在术后 5 年之内。但是, 值得重视的是 PJI 患者的平片通常来说都是正常的。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 98%; 反对: 1%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

依据

X 线是一种简单、安全、相对便宜并且具有临床价值的方法, 常规用于 TJA 后的评估。然而, 对于 PJI 的诊断, 它所能提供的信息有限, 因此无法提高 PJI 的诊断率^[1]。但另一方面, 如果在 TJA 早期的 X 线中观察到假体周围骨溶解、异位骨化、松动和软组织渗出等改变, 需怀疑 PJI 发生的可能。其他的影像学方法对 PJI 的诊断并没有直接的作用。众所周知, 横断面成像, 尤其是 MRI, 最主要的问题就是金属产生的伪影干扰^[2]。

目前骨科界主要关注从关节液、假体周围组织、取出的假体中分析所得出的结果^[3,4]。其原因在于取出的假体、抽出的关节液以及假体周围组织的样本在取样或翻修时都和致病菌直接接触。因此, 通过这些方法所得到的结果对于 PJI 的诊断具有高敏感度和特异度, 从而几乎可以确切地诊断或者排除 PJI^[5]。因此, 除了具有特异性的核医学成像方法外^[6,7], 费用高昂的影像学方法对 PJI 的诊断并没有显著性的作用, 尤其是早期的 PJI。但是, 这并不意味着 X 线就没有临床价值。

传统 X 线的日常应用

毫无疑问, X 线是临床中诊断 TJA 并发症最常用的影像学方法。根据最近的一项研究显示, X 线是 PJI 患者最常用的影像学检查方法 (87.6% 的骨科医生接受了调查), 其次是 SPECT-CT (41.7% 的外科医生接受了调查)^[8]。

与 PJI 相关的 X 线特征

需要重视的是, 在感染的早期, X 线片的表现可以是正常的。怀疑 PJI 的主要影像学特征是早期松动、假体周围出现透亮线和骨侵蚀(骨溶解)^[9]。这些影像学特征在

感染或无菌性松动都可能出现^[10-12]。出现假体快速移位 (6~12 个月至少移动 2 mm)、快速进展性假体周围骨溶解和(或)假体周围不规则骨溶解等影像学征象时需要高度怀疑 PJI^[13,14]。类似地, 术后 3~6 个月 X 线片上显示骨侵蚀和新骨形成也可能提示 PJI^[15]。在 X 线片和 CT 上, 假体周围的弥漫性或多处骨溶解 (>2 mm 或进行性) 也应该高度关注 PJI。然而, 这些影像学特征并不仅限于 PJI 患者, 也可出现在无菌性松动和颗粒病的患者中^[16]。

不一样的是, PJI 患者可能还会出现其他影像学特征, 比如扇贝状、异位骨化、骨膜反应和硬化。如果发现骨小梁中孤立存在的一小块致密骨碎片, 也就是死骨片(携带病原体的碎片), 则高度提示存在活动性感染, 但这很罕见 (<8%)。假体周围有气体可能提示存在厌氧微生物的感染^[17]。

骨膜新骨形成或邻近软组织肿胀高度提示感染, 但同样少见。金属-骨界面(或骨水泥-骨界面)处较宽的透亮线并且伴随着骨破坏也可能提示存在感染。尽管 CT 上骨溶解区域附近存在的骨膜反应或软组织肿胀高度提示感染, 但 CT 对于 PJI 的诊断作用很小^[18]。

一项纳入了 102 例 THA (手术时发现 65 个柄和 50 个杯松动) 的回顾性研究^[19]报道了他们发现的一组影像学特征。研究使用培养结果(有自身的局限性)作为诊断 PJI 的金标准, 他们发现只有 5 个未松动的柄是没有感染的, 其中 3 个出现了透亮线。在 27 例髋臼杯松动和 15 例髋臼杯未松动的感染病例中, 分别有 12 例、4 例出现了至少 2 mm 的透亮线。而 9 个没有发生感染和松动的髋臼杯均没有出现达到 2 mm 的透亮区。在 65 个松动的柄中有 24 例的影像学上出现了硬化, 其中 18 个发生了感染, 但 26 个未感染的松动柄中也有 6 例出现硬化。

在另一项研究中^[20], 对 20 例确诊为髋关节 PJI 的病例进行了 X 线片研究, 明确是否存在透亮区、透亮区类型

(点状或非点状)、快速影像学改变、骨膜炎、假体下沉和骨水泥断裂。在 20 例 THA 中,11 例并未发现假体周围存在透亮区,只有 4 例出现了局部骨溶解。大多数髋关节 PJI 的 X 线片没有显示任何异常(总共 10 例的 X 线片是正常的)。因此作者得出结论:放射科医师应该意识到感染的假体在影像学上可以是完全正常的。

一项对 100 例 THA 的回顾性病例对照研究中,评估了感染性失败、无菌性失败以及成功的 THA 中特定影像学特征的发生率^[21]。继发于感染失败的共 12 例,其中 3 例出现广泛骨化性肌炎,1 例观察到了 3 mm 的股骨颈吸收,1 例出现柄尖端的骨皮质增厚。共有 4 例出现骨膜新生骨,发生在股骨近端,通常是圆环形的。

在一项对 41 例患者的回顾性病例对照研究中^[22],作者研究了分期手术第一次手术后的哪些影像学征象会预示二期翻修失败。这些影像学特征包括:保留的金属内植物、新的金属内植物、保留的骨水泥、保留的骨水泥间隔器、新发的骨折、局部抗生素释放系统(例如庆大霉素骨水泥珠子)和引流管的使用。结果显示,上述影像学因素与后续的翻修失败并没有关联。

一项研究^[23]纳入了 52 例因怀疑无菌性松动进行翻修的患者(32 膝和 20 髋),结果发现:假体周围骨溶解的严重程度与假体超声裂解液培养的阳性率之间存在关联(在 30 例患者中,至少有一份超声裂解液培养为阳性)。

传统 X 线用于 PJI 诊断的准确性

Cyteval 等一项研究结果显示^[24],常规 X 线对骨异常(透亮、骨膜炎)的诊断效能如下:敏感性 75%,特异性 28%,阳性和阴性预测值分别为 19% 和 83%,准确性 37%。CT 对类似异常影像学特征的诊断价值与 X 线相似(分别为 75%、30%、20%、84%、49%)。然而,软组织异常(关节肿胀、关节腔积液、肌肉和周围脂肪积液)能够在 CT 上被识别出来,而在普通平片上无法显示。

Stumpe 等一项研究结果显示^[25],对于快速假体移位(6~12 个月至少 2 mm)和(或)快速进展性假体周围骨溶解和(或)假体周围不规则骨溶解的诊断,连续拍摄的 X 线具有 84% 的敏感性,而特异性仅为 57%。在这项研究中,观察者之间的一致性非常低,因此限制了这项技术的诊断价值。

结论

在影像学上发现早期假体松动、进展性透亮线、早期骨侵蚀(骨溶解)、骨膜反应(骨膜炎)等提示可能存在 PJI,尤其是有其他临床证据支持时。然而,由于其较低的特异性,单独使用 X 线的临床价值有限。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Zajonz D, Wuthe L, Tiepolt S, Brandmeier P, Prietzel T, von Salis-

Soglio GF, et al. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: a 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg.* 2015; 9: 20. doi: 10.1186/s13037-015-0071-8.

[2] Lohmann CH, Rampal S, Lohrengel M, Singh G. Imaging in periprosthetic assessment: an orthopaedic perspective. *EFORT Open Rev.* 2017; 2: 117-125. doi: 10.1302/2058-5241.2.160058.

[3] Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1827-1836. doi: 10.1007/s11999-017-5315-8.

[4] Sebastian S, Malhotra R, Sreenivas V, Kapil A, Chaudhry R, Dhawan B. Sonication of orthopaedic implants: a valuable technique for diagnosis of prosthetic joint infections. *J Microbiol Methods.* 2018; 146: 51-54. doi: 10.1016/j.mimet.2018.01.015.

[5] Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of prosthetic joint infection: cultures, biomarker and criteria. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31: 219-235. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.008.

[6] Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OPP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1638-1645. doi: 10.2106/JBJS.15.00898.

[7] Verberne SJ, Sonnega RJA, Temmerman OPP, Raijmakers PG. What is the accuracy of nuclear imaging in the assessment of periprosthetic knee infection? a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1395-1410. doi: 10.1007/s11999-016-5218-0.

[8] Ahmad SS, Becker R, Chen AF, Kohl S. EKA survey: diagnosis of prosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3050-3055. doi: 10.1007/s00167-016-4303-y.

[9] Springer BD. The diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 908-911. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.042.

[10] Del Pozo JL, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med.* 2009; 361: 787-794. doi: 10.1056/NEJMcp0905029.

[11] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.

[12] Del Arco A, Bertrand ML. The diagnosis of periprosthetic infection. *Open Orthop J.* 2013; 7: 178-183. doi: 10.2174/1874325001307010178.

[13] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.

[14] Zimmerli W. Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 1045-1063. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.003.

[15] Esposito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: 287-293. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.010.

[16] Awan O, Chen L, Resnik CS. Imaging evaluation of complications of hip arthroplasty: review of current concepts and imaging findings. *Can Assoc Radiol J.* 2013; 64: 306-313. doi: 10.1016/j.carj.2012.08.003.

[17] Cyteval C, Bourdon A. Imaging orthopedic implant infections. *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93: 547-557. doi: 10.1016/j.diii.2012.03.004.

[18] Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhawe A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016; 387: 386-394. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0.

[19] Thorén B, Hallin G. Loosening of the Charnley hip. Radiographic analysis of 102 revisions. *Acta Orthop Scand.* 1989; 60: 533-539.

[20] Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163: 377-380. doi: 10.2214/ajr.163.2.8037035.

[21] Mendes DG. Roentgenographic evaluation in total hip replacement. A study of 100 McKee-Farrar prosthetic replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 1973; 104-110.

[22] Dunachic S, Teh J, Ejindu V, Bejon P, Pandit H, Byren I. Radiological features do not predict failure of two-stage arthroplasty for prosthetic joint infection: a retrospective case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 300. doi: 10.1186/1471-2474-15-300.

[23] Sierra JM, García S, Martínez-Pastor JC, Tomás X, Gallart X, Vila J, et al. Relationship between the degree of osteolysis and cultures obtained by sonication of the prostheses in patients with aseptic loosening of a hip or knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131: 1357-1361. doi: 10.1007/s00402-011-1307-4.

[24] Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology.* 2002; 224: 477-483. doi: 10.1148/radiol.2242010989.

[25] Stumpe KDM, Nötzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Görres GW, et al. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology.* 2004; 231: 333-341. doi: 10.1148/radiol.2312021596.

问题 3: 核医学成像方法[三相骨显像、骨髓显像、^{99m}Tc 或 ¹¹¹In 标记的白细胞显像、抗粒细胞单克隆抗体显像和氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层成像/计算机断层成像 (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography, FDG - PET/CT)]在 PJI 诊断中的作用如何?

建议: 核医学成像仅可选择性地在部分患者中用于诊断髌、膝关节 PJI。对于怀疑有 PJI 的患者,当其他临床检查都无法确诊时(例如“干抽”关节的患者),可以进行核医学成像。

证据等级: 中。

代表投票: 同意: 85%;反对: 10%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

核医学成像方法在 PJI 诊断中的应用已经被广泛研究,但仍存在争议^[1-2]。最近发表了两篇关于核医学成像方法的系统评价和 Meta 分析,为应用该成像方法诊断 PJI 提供了指导。Verberne 等对已经发表的 31 项与使用核医学成像技术诊断髌关节 PJI 相关的研究进行了分析,发现白细胞闪烁扫描的准确性最高;白细胞和骨髓联合闪烁扫描的特异性最高。FDG - PET 和骨闪烁扫描并不推荐作为首选核医学检查方法: FDG - PET 虽然诊断准确性尚满意,但其成本较高且并非每个医疗机构都有配备;而骨显像则具有最低的特异性^[3]。在随后的一项研究中,Verberne 等继续分析了 23 篇关于全膝关节感染的文献^[4],得出结论: 抗粒细胞闪烁扫描方法,以及联合白细胞闪烁扫描和骨髓闪烁扫描的特异性最高(分别为 95% 和 93%)。在这篇膝关节感染的系统评价中,由于骨闪烁扫描特异性低,而 FDG - PET/CT 因为成本高且诊断髌、膝关节 PJI 的有效性有限,因此均不支持作为首选的成像方法。

了解核医学成像方法的一些事实是很重要的。三相骨扫描对于疑似 PJI 患者的特异性和诊断准确性低,尤其对于使用非水泥假体和关节置换术后早期的患者^[1]。然而,这种方法具有很高的敏感性;正常结果(例如: 没有血流灌注或血池的增加,延迟显像期假体周围没有核素吸收)被认为是排除感染的有力证据^[5-9]。当疑似 PJI 患者的三相骨扫描结果为阳性时,则另一种成像方法是必要的。由于诊断准确率高(>90%),白细胞闪烁显像是这种情况下是首选的检查方法。当 FDG - PET/CT 能被正确地标记、操作和解读时,也可用于诊断 PJI。但 FDG 在因假体关节等金属内植物引起的反应性炎症和感染中都会被吸收,两者之间通常难以鉴别,因而其诊断特异性较低。Reinartz 等^[10]回顾了 FDG - PET 和白细胞闪烁扫描在 PJI 中诊断性能的文章。发现与白细胞闪烁扫描相比,FDG - PET 的灵敏度更高,但特异性更低。此外,FDG - PET 在髌关节病例中的诊断准确性略高于膝关节病例。同样,Gemmel 等最近的一篇综述中报道: 使用 FDG - PET 对 PJI 的综合敏感性和特异性达到了 84%,对髌关节

PJI 的诊断比膝关节 PJI 更准确^[11]。基于对现有文献数据的回顾和专家意见,对于 FDG 在炎症和感染中的应用,欧洲核医学协会/核医学和分子成像学会(EANM/SNMMI)指南报道了其对于膝、髌关节 PJI 诊断的总体敏感性为 95%,特异性为 98%^[12]。此外,各研究间的敏感性(28%~91%)和特异性(34%~97%)的范围都相当大,其中部分原因可能是由于研究设计不同和对结果的解读缺乏标准化(使用模式识别的视觉解读)。因此需要进行大规模前瞻性研究来比较白细胞闪烁扫描和 FDG - PET 对 PJI 的诊断性能。

美国放射学会发布了他们在 TKA 后的标准成像方法^[13]。经过专家小组对大量文献的回顾,他们建议,如果 TKA 后出现疼痛、关节液培养阴性或无法确诊,但仍高度怀疑 PJI 时,可以使用三相骨闪烁扫描和白细胞闪烁扫描(¹¹¹In 标记,必要时联合 SPECT/CT 以便准确定位)。

最近,在一项精心设计的研究中,Kwee 等分析了 FDG - PET/CT 与传统 PJI 检测方法(包括 X 线、血清标志物和滑液检测)的诊断价值^[14]。结果表明,当 ESR 和 CRP 没有升高和(或)血清学检测正常时,FDG - PET/CT 没有增加任何诊断价值。根据现有数据,并没有证据可以支持将 FDG - PET/CT 常规应用于疑似 PJI 的患者。

AAOS 指南还指出,当无法确诊或排除 PJI 时,例如对于无法抽出关节液的患者,此时核医学成像当然是诊断 PJI 的一种选择^[15]。

总之,核医学成像方式在疑似 PJI 患者中有一定的作用。然而,它们不应该被用作首选方法。对于 PJI 可能性不高的患者,或术后 1 年以上的患者,三相骨显像是不错的选择,其阴性结果可以排除感染。然而,结果阳性时需要使用其他核成像方式进一步检查,而白细胞闪烁扫描将是第一选择,因为当正确操作和解读时,它的诊断准确性很高。对于不能开展白细胞标记的机构来说,抗粒细胞单克隆抗体闪烁扫描是第二选择。目前,不推荐将 FDG - PET/CT 常规用于 PJI 或疑似 PJI 患者。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Diaz-Ledezma C, Lamberton C, Lichstein P, Parvizi J. Diagnosis of

- periprosthetic joint infection; the role of nuclear medicine may be overestimated. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1044 - 1049. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.008.
- [2] Glaudemans AW, Jutte PC, Petrosillo N, Erba PA, Lazzeri E, Signore A. Comment on: "diagnosis of periprosthetic joint infection; the role of nuclear medicine may be overestimated" by Claudio Diaz-Ledezma, Courtney Lambertson, Paul Lichtstein and Javad Parvizi. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 551 - 552. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.002.
- [3] Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OPP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1638 - 1645. doi: 10.2106/JBJS.15.00898.
- [4] Verberne SJ, Sonnega RJA, Temmerman OPP, Raijmakers PG. What is the accuracy of nuclear imaging in the assessment of periprosthetic knee infection? a meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1395 - 1410. doi: 10.1007/s11999-016-5218-0.
- [5] Ouyang Z, Li H, Liu X, Zhai Z, Li X. Prosthesis infection; diagnosis after total joint arthroplasty with three-phase bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 2014; 28: 994 - 1003. doi: 10.1007/s12149-014-0899-5.
- [6] Glaudemans AW, de Vries EF, Vermeulen LE, Slart RH, Dierckx RA, Signore A. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with ^{99m}Tc-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 1760 - 1769. doi: 10.1007/s00259-013-2481-0.
- [7] Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Saconi ES, Cabrita HB, Rodrigues MB. Periprosthetic joint infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis..* 2013; 2013: 542796. doi: 10.1155/2013/542796.
- [8] Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009; 39: 66 - 78. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.08.007.
- [9] Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Berkhof J, David EFL, Pijpers R, Molenaar MA, et al. Diagnostic accuracy and interobserver variability of plain radiography, subtraction arthrography, nuclear arthrography, and bone scintigraphy in the assessment of aseptic femoral component loosening. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2006; 126: 316 - 323. doi: 10.1007/s00402-006-0120-y.
- [10] Reinartz P. FDG - PET in patients with painful hip and knee arthroplasty; technical breakthrough or just more of the same. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 53: 41 - 50.
- [11] Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections; radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 892 - 909. doi: 10.1007/s00259-012-2062-7.
- [12] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F - FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013; 54: 647 - 658. doi: 10.2967/jnumed.112.112524.
- [13] Hochman MG, Melenevsky YV, Metter DF, Roberts CC, et al. ACR Appropriateness criteria@imaging after total knee arthroplasty. *J Am Coll Radiol*. 2017; 14: S421 - S448. doi: 10.1016/j.jacr.2017.08.036.
- [14] Kwee RM, Broos WA, Brans B, Walenkamp GH, Geurts J, Weijers RE. Added value of 18F - FDG PET/CT in diagnosing infected hip prosthesis. *Acta Radiol Stockh Swed*. 2018; 59: 569 - 576. doi: 10.1177/0284185117726812.
- [15] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1355 - 1357. doi: 10.2106/JBJS.9314cbo.

Theo L. B. Le Roux, Felipe Gómez-García, René Espinosa-Mendoza

问题 4: 在内植物存在和不存在的条件下, MRI 对于骨髓炎的诊断准确性如何?

建议: MRI 可用于在没有金属内植物的情况下诊断骨髓炎, 尽管还有其他诊断工具显示出更高的特异性和敏感性。在没有内植物的情况下, MRI 诊断骨髓炎的综合灵敏度和特异性分别为 84% 和 60%。没有检索到关于 MRI 对金属内植物周围骨髓炎的诊断准确性的研究。目前已有几种用于减少金属伪影的技术。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 1%; 弃权: 3%。全体一致, 一致共识。

阐释

MRI 对无内植物骨髓炎的诊断准确性

各种诊断成像技术可用于排除或确认慢性骨髓炎, 包括 X 线平片、CT 扫描、骨闪烁显像、白细胞闪烁显像、镓闪烁显像、骨和白细胞联合闪烁显像、骨和镓联合闪烁显像、FDG - PET 和 MRI 等^[1-6]。

每种技术都具有不同程度的敏感性、特异性和诊断准确性。Termaat 的研究^[7](表 1-2-6) 显示, 用于诊断外周骨骼的慢性骨髓炎时, MRI 的敏感性和特异性足够一致 (Qsens=4.62: 四个自由度, Qspec=0.02: 两个自由度), 与该研究中的白细胞闪烁显像或骨与镓联合闪烁显像的灵敏度和特异性没有区别^[7-28]。

文献证明, MRI 可用于在没有金属内植物的情况下诊断骨髓炎, 尽管还有其他诊断工具显示出更高的特异性和敏感性。

MRI 对存在金属内植物骨髓炎的诊断准确性

没有关于 MRI 对金属内植物周围骨髓炎诊断准确性的研究。有 5 项研究提供了有关该主题的一些信息。

表 1-2-6 各种成像技术的敏感性和特异性^[7]

研究类型	汇总敏感性 (95%CI)	汇总特异性 (95%CI)
骨闪烁显像	82% (70%~89%)	25% (16%~36%)
白细胞闪烁显像	61% (43%~76%)	77% (63%~87%)
骨和白细胞联合闪烁显像	78% (72%~83%)	84% (75%~90%)
FDG - PET	96% (88%~99%)	91% (81%~95%)
MR	84% (69%~92%)	60% (38%~78%)
X 线片	ND	ND
CT	ND	ND
骨和镓联合闪烁显像	ND	ND
镓闪烁显像	ND	ND

Jiang 等^[29]回顾性分析了 16 例因骨肿瘤接受肿瘤切除和关节置换的患者。在 1.5T 冠状位快速自旋回波 T2 加权序列上使用优化的 MRI 参数(有和无 VAT 矫正)确定有助于诊断 PJI 和肿瘤复发的 MRI 特征。根据手术和病理结果证实,不规则软组织肿块、软组织水肿、骨质破坏和瘘管是假体周围感染的重要特征,敏感性为 47.4%~100%,特异性为 73.1%~100.0%。软组织肿块是肿瘤复发的重要特征,敏感性为 100%,特异性为 96.0%,一致性为 97.0%。

Jungman 等^[30]发现,与传统的脉冲序列相比,VAT ($P < 0.001$)和 VAT 及金属伪影校正切片编码(slice encoding for metal artifact correction, SEMAC) ($P = 0.003$)可以显著减少伪影。在临床 MRI 图像上,伪影直径显著减小,诊断可靠性提高($P < 0.05$)。其中 2 例肿瘤复发,10 例感染,13 例确诊为其他原因。

Fritz 等^[31]提到优化的常规脉冲序列和金属伪影减少技术可以更好地显示骨、内植物-组织界面和假体周围软组织,有助于诊断关节置换相关的并发症。他们提出了 MR 成像因子和参数的策略:① 关节置换相关伪影的最小化:使用 1.5 T 代替 3.0 T;快速自旋回波(FSE)序列代替梯度回波序列;高接收器(读出)带宽,薄层扫描。② 图像质量的优化:使用中间回波时间,产生对液体敏感图像,而不是 T1 加权或重度 T2 加权成像;频率方向上的大矩阵(如 512);大量激发和反转-恢复脂肪抑制,而不是频率选择性脂肪抑制。他们的结论是,MRI 用于评估 THA 患者的假体周围软组织情况是有效的。

Alprandi 等^[32]证实了 MRI 在测量和假体周围积液定性(根据信号特点分为浆液性、化脓性、血肿)方面的诊断价值。对于所有评估,观察者间一致性为 100%。积液的测量之间没有发现显著差异($P > 0.258$)。作者认为,当临床怀疑存在内植物感染时,MRI 在检测、定位、定量和积液定性方面具有高度可重复性。

White 等^[33]纳入 14 例 THA,使用经过简单参数修改的标准 MRI 成像序列进行检测和定性 THA 的并发症。他们得出结论,通过对标准 MRI 成像序列进行简单参数修改,可以获得有诊断质量的图像用于检测 THA 的并发症,特别是在股骨假体柄周围。

MRI 的考虑因素

研究人员尝试获得 MARS 以减小因磁场畸变引起的磁化率伪影的大小和强度。特别是在金属内植物附近成像时会遇到伪影,这主要是由于金属内植物进入均匀的外部磁场导致局部磁场不均匀造成的。

多种技术用于减少 MRI 中的金属伪影,具体包括:单点成像、预极化 MRI、VAT、多采集可变共振图像组合(multiacquisition variable-resonance image combination, MAVRIC)和 SEMAC。扫描策略的改变可以解决由于图像平面中存在金属(平面内伪影)以及由于相邻平面中的

金属(穿平面伪影)造成的伪影^[34]。MAVRIC 是一种减少金属假体周围的金属伪影的专门序列^[35],依赖于 3D 快速自旋回波(fast spin echo, FSE)序列,通过在不同的频率偏移处使用多个不同的重叠体积实现。用于解决穿平面金属伪影的另一种技术是 SEMAC,该技术原理是将额外的切片编码梯度添加到标准 FSE 序列中^[36]。MAVRIC 和 SEMAC 技术的结合被称为多采集可变共振图像组合选择序列(MAVRIC-SL)^[37]。

结论

文献显示,尽管还有其他诊断工具显示出更高的特异性和敏感性,MRI 可在没有金属内植物的情况下用于诊断骨髓炎。关于在金属内植物存在时 MRI 对骨髓炎的诊断价值的的数据很少。目前已有几种减少 MRI 伪影的技术,并有其他技术在开发中,但尚无对骨髓炎诊断准确性的相应临床数据。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese P V., Palestro CJ. Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement. *RadioGraphics*. 2001; 21: 1229 - 1238. doi: 10.1148/radiographics.21.5.g01sc191229.
- [2] Gemmel F, Van Den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: Radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 892 - 909. doi: 10.1007/s00259-012-2062-7.
- [3] Glaudemans AW, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur Cell Mater*. 2012; 25: 61 - 77. doi: 10.22203/eCM.v025a05.
- [4] Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol*. 2014; 6: 446. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.446.
- [5] Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 2122 - 2132. doi: 10.1007/s00259-008-0887-x.
- [6] Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OPP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1638 - 1645. doi: 10.2106/JBJS.15.00898.
- [7] Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Jt Surg*. 2005; 87: 2464 - 2471. doi: 10.2106/JBJS.D.02691.
- [8] Wang GL, Zhao K, Liu ZF, Dong MJ, Yang SY. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. *Nucl Med Commun*. 2011; 32: 1134 - 1142. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b455c.
- [9] Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic Accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 519 - 527. doi: 10.1086/590011.
- [10] Kapoor A, Page S, LaValley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 125 - 132. doi: 10.1001/archinte.167.2.125.
- [11] Hake ME, Oh JK, Kim JW, Ziran B, Smith W, Hak D, et al. Difficulties and challenges to diagnose and treat post-traumatic long bone osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015; 25: 1 - 3. doi: 10.1007/s00590-014-1576-z.
- [12] Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, Groves AM. Advantages and limitations of imaging the musculoskeletal system by conventional radiological, radionuclide, and hybrid modalities. *Semin Nucl Med*. 2009; 39: 357 - 368. doi: 10.1053/j.semnucmed.2009.07.001.
- [13] Gotthardt M, Blecker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by pet, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. *J Nucl Med Technol*. 2013; 41: 157 - 169. doi: 10.2967/jnumed.110.076232.
- [14] Bires AM, Kerr B, George L. Osteomyelitis: an overview of imaging modalities. *Crit Care Nurs Q*. 2015; 38: 154 - 164. doi: 10.1097/CNQ.0000000000000056.
- [15] Bohndorf K. Infection of the appendicular skeleton. *Eur Radiol Suppl*. 2004; 14. doi: 10.1007/s00330-003-2039-9.

- [16] Glaser C, Matzko M, Reiser M. [Chronic infections of the skeletal system. Their imaging diagnosis]. *Radiologe*. 2000; 40: 547 - 556.
- [17] Gross T, Kaim AH, Regazzoni P, Widmer AF. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis; a diagnostic challenge with new imaging options. *J Trauma*. 2002; 52: 1210 - 1219. doi: 10.1097/00005373-200206000-00032.
- [18] Kaim A, Gross T, von Schulthess G. Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis. *Eur Radiol*. 2002; 12: 1193 - 1202. doi: 10.1007/s00330-001-1141-0.
- [19] Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. *Semin Nucl Med*. 2015; 45: 32 - 46. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.005.
- [20] Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 1197 - 1218. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.009.
- [21] Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis; the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg*. 2009; 23: 80 - 89. doi: 10.1055/s-0029-1214160.
- [22] Prandini N, Lazzeri E, Rossi B, Erba P, Parisella MG, Signore A. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 633 - 644. doi: 10.1097/00006231-200608000-00006.
- [23] Sia IG, Berbari EF. Infection and musculoskeletal conditions: osteomyelitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 1065 - 1081. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.014.
- [24] Stumpe KD, Strobel K. Osteomyelitis and arthritis. *Semin Nucl Med*. 2009; 39: 27 - 35. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.08.003.
- [25] van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections; a systematic review. *Semin Nucl Med*. 2010; 40: 3 - 15. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.08.005.
- [26] Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 Suppl 2: S94 - S106. doi: 10.1086/321863.
- [27] Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, Messmer P, Müller-Brand J, Steinbrich W. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity; comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. *Skeletal Radiol*. 2000; 29: 378 - 386. doi: 10.1007/s002560000228.
- [28] Goebel M, Rosa F, Tatsch K, Grillhoesl A, Hofmann GO, Kirschner MH. [Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F - 18 FDG - PET]. *Unfallchirurg*. 2007; 110: 859 - 866. doi: 10.1007/s00113-007-1302-y[doi].
- [29] Jiang MH, He C, Feng JM, Li ZH, Chen Z, Yan FH, et al. Magnetic resonance imaging parameter optimizations for diagnosis of periprosthetic infection and tumor recurrence in artificial joint replacement patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 36995. doi: 10.1038/srep36995.
- [30] Jungmann PM, Ganter C, Schaeffeler CJ, Bauer JS, Baum T, Meier R, et al. View-angle tilting and slice-encoding metal artifact correction for artifact reduction in MRI: Experimental sequence optimization for orthopaedic tumor endoprostheses and clinical application. *PLoS One*. 2015; 10: e0124922. doi: 10.1371/journal.pone.0124922.
- [31] Fritz J, Lurie B, Miller TT, Potter HG. MR Imaging of hip arthroplasty implants. *RadioGraphics*. 2014; 34: E106 - E132. doi: 10.1148/rg.344140010.
- [32] Aliprandi A, Sconfienza LM, Randelli F, Bandirali M, Di Leo G, Sardaneli F. Magnetic resonance imaging of painful total hip replacement; detection and characterisation of periprosthetic fluid collection and interobserver reproducibility. *Radiol Med (Torino)*. 2012; 117: 85 - 95. doi: 10.1007/s11547-011-0706-5.
- [33] White LM, Kim JK, Mehta M, et al. Complications of total hip arthroplasty; MR imaging — initial experience. *Radiology*. 2000; 215: 254 - 262.
- [34] Hargreaves BA, Worters PW, Pauly KB, Pauly JM, Koch KM, Gold GE. Metal-induced artifacts in MRI. *Am J Roentgenol*. 2011; 197: 547 - 555. doi: 10.2214/AJR.11.7364.
- [35] Hayter CL, Koff MF, Shah P, Koch KM, Miller TT, Potter HG. MRI after arthroplasty; comparison of MAVRIC and conventional fast spin-echo techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 197: W405 - W411. doi: 10.2214/AJR.11.6659.
- [36] Sutter R, Ulbrich EJ, Jellus V, Nitkka M, Pfirrmann CWA. Reduction of metal artifacts in patients with total hip arthroplasty with slice-encoding metal artifact correction and view-angle tilting mr imaging. *Radiology*. 2012; 265: 204 - 214. doi: 10.1148/radiol.12112408.
- [37] Choi SJ, Koch KM, Hargreaves BA, Stevens KJ, Gold GE. Metal artifact reduction with MAVRIC SL at 3 - T MRI in patients with hip arthroplasty. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204: 140 - 147. doi: 10.2214/AJR.13.11785.



3 治 疗

3.1 抗菌药物

Timothy L. Tan, Matthias Wimmer, Camelia Marculescu

问题 1: 对于多重病原微生物引起的 SSI/PJI,最佳的抗菌药治疗方案及其疗程是什么?

建议: 多重感染 PJI 最佳抗菌治疗方案及其疗程仍不清楚。应针对目前检测到的病原微生物选择抗菌药。目前仅有少量文献报道了抗菌药治疗多重感染 PJI,但这些文献异质性太大。我们建议根据每种病原微生物体外药敏性以及患者的过敏史和不耐受性,给予静脉或口服生物利用度高的抗生素治疗 4~6 周。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

多重感染 PJI 的定义是通过培养分类鉴定了多种病原微生物,它所占报道 PJI 的比例为 6%~37%^[1-4]。相较于单个病原微生物或培养阴性的 PJI,无论是否采用手术治疗,多重感染 PJI 的治疗效果最差^[5,6]。研究表明^[5-9],多重感染 PJI 比单一病原微生物感染 PJI 的治愈率更低(37%~67% vs. 69%~87%)。治疗上需要使用广谱或覆盖多种病原微生物的抗菌药。不幸的是,目前关于多重感染 PJI 的抗菌药方案及其治疗疗程的文献非常少,这主要是因为多重感染 PJI 的异质性太大,可能出现包括真菌在内的多种病原微生物的混合感染。然而,大量研究表明多重感染 PJI 与特定的细菌有关。Marculescu 等发现 MRSA(26.4% vs. 7.1%)和厌氧菌(11.7% vs. 2.8%)在多重感染 PJI 中更为常见。此外,Tan 等报道了 G⁻菌、肠球菌、大肠埃希菌和非典型的微生物与多重感染 PJI 有关($P < 0.01$)。另外,这类病原微生物中大多数会引起较高的治疗失败率,且其最佳的抗菌方案仍有待解决。

多重感染 PJI 的患者接受 4~6 周的抗菌药物治疗^[6-8],首先静脉应用抗菌药 2 周,接着口服吸收率较高的抗菌药 4 周^[7-8]。然而,目前没有随机研究比较多重感染 PJI 与单一病原微生物感染 PJI 的抗菌药治疗疗程。目前 IDSA 指南表明,无论是 4~6 周的静脉应用敏感的抗菌药,还是口服高吸收率的抗菌药,两者在治疗单一病原微生物感染 PJI 方面没有差异^[12],当然这并不能解决多重感染 PJI。

Moran 等开展了一项纳入 112 例患者的研究,结果显

示在术后早期阶段(假体植入术后 3 个月内)有 46.7% 的患者发生了多种病原微生物感染^[3]。在这些分离鉴定出来的多种病原微生物中,仅有 8% 的 G⁻菌,主要为染色体介导 AmpC β -内酰胺酶病原微生物(阴沟肠杆菌、沙雷菌和摩氏摩根菌)和耐药的不动杆菌。此外,研究发现凝固酶阴性葡萄球菌中有大比例的耐 β -内酰胺酶的菌属。基于这些结果,作者建议经验性地应用糖肽类和碳青霉烯类覆盖范围大的广谱抗菌药^[3]。与此相反的是,Sousa 等开展的一项研究发现^[13],术后早期的多重感染并没有增加的趋势,但当发生慢性和血源性多重感染时,他也推荐经验性地应用碳青霉烯类和万古霉素治疗。

当经验性地选用抗菌药治疗多重感染 PJI 时,了解 G⁻菌和 G⁺菌的耐药机制非常重要。一旦出现药敏结果,应立即停用广谱的抗菌药,改用有效的窄谱抗菌药完成治疗。

考虑到多重感染 PJI 的治疗结果较差,长期的抗菌药压制治疗可能有用,因为大量研究表明加用口服抗菌药可以提高成功率^[14,15]。Frank 等开展的一项前瞻性对照研究发现^[14],相较于不使用抗菌药的患者,口服抗菌药后出现因继发感染而失败的患者明显更少。

检索方法: 于 2018 年 2 月 12 日通过 Pubmed 搜索“感染”“假体和植入物”“假体植入”“假体相关感染”“混合感染”“多种病原微生物”“关节”和“感染”,总共检索到 216 条结果,对所有检索到的文献进行筛选,并评估与本研究问题相关性,且要排除重复文献。

(冯文俊/曹厚然·译 曾意荣·审校
彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710 - 1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Holleyman et al. Holleyman RJ, Baker PN, Charlett A, Gould K, Dechan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3080 - 3087.
- [3] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007; 55: 1 - 7. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007.
- [4] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2386 - 2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [5] Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial periprosthetic joint infections: outcome of treatment and identification of risk factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 2082 - 2088. doi: 10.2106/JBJS.15.01450.
- [6] Wimmer MD, Friedrich MJ, Randau TM, Ploeger MM, et al. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up \geq two years. *Int Orthop.* 2016; 40: 1367 - 1373. doi: 10.1007/s00264-015-2871-y.
- [7] Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1397 - 1404. doi: 10.1007/s11999-008-0230-7.
- [8] Bozhkova S, Tikhilov R, Labutin D, Denisov A, Shubnyakov I, Razorenov V, et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol.* 2016; 17: 369 - 376. doi: 10.1007/s10195-016-0417-8.
- [9] Figa R, Muñetón D, Gómez L, Matamala A, Lung M, Cuchi E, et al. Periprosthetic joint infection by *Propionibacterium acnes*: clinical differences between monomicrobial versus polymicrobial infection. *Anaerobe.* 2017; 44: 143 - 149. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.008.
- [10] Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 104 - 108. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
- [11] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 933 - 947. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017.
- [12] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1 - e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [13] Sousa R, Pereira A, Massada M, da Silva MV, Lemos R, Costae Castro J. Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections. *Acta Orthop Belg.* 2010; 76: 254 - 259.
- [14] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 56 - 61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.
- [15] Siqueira MB, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1220 - 1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.

Juan Pablo Horcajada, John Stammers

问题 2: 耐药病原微生物引起的 SSI/PJI 应该全身应用何种抗菌药?

建议: 关于耐药病原微生物引起的 SSI/PJI 如何选择抗菌药物治疗, 文献中并没有完全给出答案。耐药病原微生物引起的 SSI/PJI 有一些抗菌药物可供选择, 在选择药物时需要考虑患者的合并症、给药方式、梭状芽孢杆菌感染的风险、是否需要监测、患者的过敏史、不耐受性、局部耐药机制、费用及可用性。理想的情况下, 抗菌药物除了有抗耐药病原微生物的活性, 还应该具有良好的骨与软组织穿透性和抗生物膜活性。对于这类病例, 向感染疾病专家和临床微生物学家咨询是非常有必要的。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 96%; 不同意: 2%; 弃权: 2%。一致, 强烈共识。

阐释

耐药微生物引起的 PJI 治疗成功率比敏感微生物更低, 导致并发症增多和费用增加。成功的治疗需要多学科的合作, 包括骨外科医生、感染疾病专家和对治疗复杂感染有兴趣和经验的微生物学家。

尽管使用了敏感的抗菌药, 但因为生物膜的存在仍然会产生相对耐药性, 尤其是进行 DAIR 时。选择抗菌药时不仅需要考虑 MIC, 也要考虑最小生物膜抑菌浓度 (minimum biofilm-inhibitory concentration, MBIC), 条件允许时还要兼顾还有最小生物膜杀菌浓度 (minimum biofilm bactericidal concentration, MBBC)。

葡萄球菌、链球菌、肠球菌、肠杆菌 (如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、假单胞菌) 和假丝酵母菌是形成生物膜和引起 PJI 的常见病原微生物^[1]。生物膜会使引起 PJI 的病原微生物对常用的抗菌药 (如氨基糖苷类、 β -内酰胺类、喹诺

酮类和糖肽类) 产生生理性、物理性和适应性的耐药机制^[2]。

转录抑制剂利福平对 G^+ 菌具有一致的抗生物膜活性, 并被 IDSA 推荐应用。氟喹诺酮类是抗 G^- 菌生物膜的首选药物, 也可以用黏菌素和磷霉素替代^[1]。

 G^+ 菌引起的 SSI/PJI

引起 SSI/PJI 最主要的 G^+ 菌是金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌。MRSE 比 MRSA 更为多见。大量的临床文献显示 MRSE 和 MRSA 的治疗方法基本一致。另一种引起 SSI/PJI 的罕见 G^+ 菌是肠球菌, 包括 VRE。

对于 MRSE/MRSA 引起 PJI 的治疗, 在清创后, 应该开始直接对抗浮游细菌的治疗, 目前主要是基于糖肽类抗菌药的治疗^[3]。然而, 高浓度万古霉素的效用通常不是最佳的, 且文献已经报道了单用万古霉素的临床疗效不佳^[4]。有趣的是, 体外实验显示达托霉素与苯唑西林联用

具有协同作用,并且能够对抗生物膜内的细菌^[5-7]。尽管缺乏临床经验,但在 MRSA 引起 PJI 的最初几天内是可以使用这种联合抗感染方案。

在急性期后(1~2天),应立即使用敏感的抗菌药物进行抗生物膜治疗。既往研究显示,利福平对生物膜里的葡萄球菌具有良好的抗菌活性^[8]。有研究显示利福平联合抗葡萄球菌的药物可以提高疗效。一项关于 PJI 抗生素治疗的 RCT 突出强调了这点。对于感染葡萄球菌的患者,在进行清创保留假体的手术后,与单纯使用利福平作为对照相比,氟氯西林/万古霉素联合利福平治疗 2 周,接着使用 3~6 周的环丙沙星,治愈率由 58% 提高到 100%^[9]。后来,一项纳入少量患者的研究批判了这个结果,但是他的结果并不被骨科界所支持。需要引起重视的是,单用利福平有很大可能会引起耐药性,因此 IDSA 指南并不推荐。许多耐甲氧西林葡萄球菌引起的 PJI 对氟喹诺酮类也同样耐药。然而,如果细菌对它们敏感,那么它们联用利福平会取得良好的结果^[9-12]。其他一些临床研究也显示,它们联用具有良好的生物利用率、活性和安全性。如果葡萄球菌对甲氧西林和氟喹诺酮类均敏感,则它们应该作为首选药物^[9,11-14]。

对于耐药的葡萄球菌,文献中已提高有多种药物可以与利福平联用,且如果不能使用利福平,文献中也提到了其他备用的药物,其中大多数临床研究为非对照的回顾性研究。动物试验和体外试验中也得出了相当的结果,但是该结论是基于很少共识和应用不同方法的荟萃分析得出的。大量研究比较了万古霉素、达托霉素、利奈唑胺、头孢菌素、碳青霉烯类、磷霉素、替加环素、米诺环素、夫西地酸、磺胺甲噁唑联合利福平的疗效。万古霉素通常是治疗 MRSE 和 MRSA 的一线用药^[15]。许多研究显示与去年相比,MRSA 细菌株有更高的万古霉素 MIC^[16,17]。一些体外研究显示万古霉素联合利福平可以提高疗效^[18],但是这种联用也会增加利福平的耐药性。体外研究显示,与左氧氟沙星相比,达托霉素联合利福平可以取得更好的结果。单用会产生利福平和达托霉素耐药,这种情况应予以避免^[20,21]。与利奈唑胺和万古霉素相比,动物试验也显示达托霉素联合利福平效果更好^[21-23]。一项类似的动物试验比较了单用利奈唑胺、万古霉素和达托霉素和它们联合利福平的疗效,达托霉素联合利福平可以取得最好的抗菌结果^[24]。在临床上,非对照研究显示,在移除假体行二期翻修术时,应用达托霉素可取得 91%(10/11)^[25]和 100%的成功率(22/22)^[26]的良好结果。然而,清创后保留假体后联合使用达托霉素和利福平的效果则差一些,成功率为 50%~80%(4/5)^[25,27,28]。

第 5 代头孢菌素头孢洛林是一种活性与万古霉素类似的选择,其副作用已经得到改善。MRSA 感染的动物模型中显示它与利福平联用效用更好^[29]。相反的是,一项体外生物膜研究显示头孢洛林中加入利福平,不仅不能获得效益,反而会对某些 MRSA 菌株产生拮抗作用。他们发

现头孢洛林联合达托霉素是最有效的,但是在临床使用之前需要体内研究结果得到认可^[30]。

替加环素也可以作为 MRSA 引起 PJI 的一种治疗药物。动物试验显示,相比与万古霉素单用或与利福平联用,替加环素联合利福平的效果与万古霉素联合利福平一样有效,但是单用替加环素效果最差^[31]。替加环素联合其他抗菌药可产生不同的疗效,研究显示它对 G⁺和 G⁻菌均有效,当一线和二线药物受限时,替加环素可以作为联合用药的一种^[32,33]。

Tompson 等比较了 MRSA 动物模型的不同抗生素的效应。该研究并没有得出任何药物显示出优越性,但是利奈唑胺、万古霉素、达托霉素、头孢洛林联合利福平可成功根除细菌,上述任何药物单用不能彻底根除细菌^[34]。

相比于口服的夫西地酸、利奈唑胺、利福平和米诺环素,利奈唑胺是唯一单用且能有效对抗被生物膜包绕的 MRSA^[35]。在一项 MSSA 动物模型中,利奈唑胺联合利福平可以预防单用利福平耐药,相比于利奈唑胺单用或氟喹诺酮类单用或联合利福平,它们联用的活性更好^[36]。

一项回顾性的临床研究显示,清创保留假体后采用利奈唑胺和利福平联用可以获得 69%(34/49)的成功率。当既往治疗无效或不能耐受时^[37],利奈唑胺可以作为二线用药。

另一项回顾性研究纳入了 39 例 G⁺球菌引起的 PJI 病例,清创保留假体后采用利奈唑胺治疗可以获得 72%的成功率。其中部分患者接受了利福平治疗,与未联用利福平的患者相比,其失败率更高(36% vs. 18%),作者认为利福平组的 MRSA 和糖尿病发生率更高及清创保留假体前症状持续时间更长是两组结果差异的原因^[38]。

利奈唑胺联合利福平可增加利奈唑胺在生物膜中的抗菌效应,并对 MRSA 细菌产生协同治疗作用^[19,35,36]。临床研究已证实临床结果是可以接受的,尽管这些研究具有异质性^[37-39]。目前还不能很好地解释利福平的效应在利奈唑胺代谢中可能发挥的作用。Gandelman 等开展的体内研究显示,这种联合用药的方式是安全和耐受性良好的,且对利奈唑胺的清除只产生很小的影响。

实验结果显示磺胺甲噁唑和夫西地酸在治疗耐药的葡萄球菌 PJI 中仍有一定的治疗作用。如果病原微生物对它们敏感,价格低廉和口服给药是它们的优势。一项研究纳入了 56 个骨与关节感染的病例,包括 36 例假体感染的病例,他们接受利奈唑胺/磺胺甲噁唑联合利福平的治疗。利奈唑胺的成功治愈率是 89.3%,磺胺甲噁唑的成功治愈率是 78.6%,两者之间没有明显的统计学差异^[41]。磺胺甲噁唑是一种口服给药的抗菌药,它具有抗耐药葡萄球菌感染的活性。在一项包含 39 例 PJI 感染的前瞻性研究中,磺胺甲噁唑治疗 6~9 周,可以获得 67%的成功治愈率。尽管移除假体可以提高成功率,但保留假体的患者中仍有 60%可以获得成功的治疗。

一项纳入了 345 例金黄色葡萄球菌引起的 PJI 的大

样本回顾性研究显示,在清创保留假体后,对于 MSSA 感染的病例,采用 β -内酰胺类药物与喹诺酮类治疗,两种药物无区别;对于 MRSA 感染的病例,无论是糖肽类、磺胺甲噁唑、利奈唑胺,还是克林霉素,他们之间的治疗成功率也没有差异。纳入研究的这些病例中,有 88% 的患者联合使用了利福平。总体成功率为 55%,其中 80% 的患者接受了 4 周利福平的治疗^[11]。

利福平耐药的治疗选择

病原微生物对利福平耐药与手术清创不彻底或联合应用抗生素不足有关^[43]。在出现利福平耐药时, IDSA 协会推荐静脉应用 4~6 周的抗生物膜的治疗^[44]。

在治疗 G^- 菌引起的 PJI 时,磷霉素可以作为利福平的替代药物。万古霉素联合磷霉素或利福平治疗浮游细菌的作用优于替加环素,万古霉素联合磷霉素或米诺环素可以提高抗生物膜活性^[18]。达托霉素联合磷霉素的治疗效应与达托霉素联合利福平一样。磷霉素联合亚胺培南没有治疗效应,且会产生耐药性^[23]。一项体外生物膜模型研究发现利福平联合万古霉素、替考拉宁、达托霉素和替加环素后,利福平的耐药性会增加^[19]。另外一项类似的模型研究中应用了除达托霉素外一样的抗生素,它们联合磷霉素,结果发现磷霉素可以提高利奈唑胺、米诺环素、万古霉素、替考拉宁的抗菌活性,并且活性优于联用利福平^[45]。

有趣的是,一项动物研究显示利福平的耐药性是一过性的,因此即使对于既往接受过利福平治疗后产生耐药的细菌,联合利福平用药一样有效^[46]。

有些研究甚至发现,耐药抗生素联合应用非耐药抗生素可能也有效用。在 MRSA 动物模型中,达托霉素联合氯唑西林具有良好的活性^[5]。在耐利福平的 MSSA 动物模型中,达托霉素联合氯唑西林与氯唑西林联合利福平的效果一样^[6]。体内外研究显示达托霉素与 β -内酰胺类或碳青霉烯类药物(包括奈夫西林、头孢噻肟、阿莫西林-克拉维酸和亚胺培南)具有协同治疗作用。联合用药可以预防达托霉素耐药性^[7]。一项 MRSA 体外生物膜研究显示,无论是达托霉素,还是利奈唑胺均对生物膜内的细菌没有治疗作用,但是它们联用则可以获得成功的治疗^[47]。在其他研究中,利奈唑胺单用可以对生物膜内的 MSSA 细菌有良好的抑菌活性^[19,45]。有大量研究单独应用利奈唑胺治疗可以获得较高的成功率^[38,48-50]。利奈唑胺良好的骨与软组织穿透力是选择利奈唑胺治疗的最主要的原因之一。因此,对于利福平耐药的葡萄球菌感染,利奈唑胺可以作为一种替代药物。

药物相互作用与浓度水平

尽管大量的研究显示了联合用药的好处,但必须考虑到药物的相互作用和药代动力学。一项关于比较夫西地酸联合利福平与万古霉素的 RCT 被叫停。作者认为夫西地酸的浓度比预想中更低,且在利福平耐药时浓度处于非

常低的水平^[51]。相反的是,一项研究纳入接受了利福平和夫西地酸治疗的 62 位患者,药代动力学的结果显示较高水平的药物暴露量^[52]。在一项观察性研究中,61 位 G^+ 菌感染的患者在接受克林霉素联合利福平的治疗后,克林霉素的浓度会降低。一项利奈唑胺联合利福平的药代动力学病例交叉对照研究显示,试验纳入了 16 位健康成人,结果显示他们出现了药物的相互作用,导致利奈唑胺的代谢水平加快,使得在给药间隔期时利奈唑胺处于较低的浓度水平^[40]。

肠球菌

肠球菌引起的 PJI 非常罕见,发生率为 3%~10%,它的治疗失败率非常高。葡萄球菌引起的 PJI 可以用利福平作为抗生物膜的药物,而肠球菌没有合适的抗生物膜药物。肠球菌菌株可能对青霉素敏感,也可能对青霉素或万古霉素耐药。IDSA 指南推荐联合氨基糖苷类用药。对于青霉素敏感的菌株,常联用庆大霉素与阿莫西林治疗;对于青霉素耐药的菌株,选用万古霉素;对于万古霉素耐药的菌株,选用利奈唑胺或达托霉素。粪肠球菌感染体外和动物试验研究显示,万古霉素治愈率为 17%,达托霉素治愈率为 25%,万古霉素联合庆大霉素的治愈率为 33%,达托霉素联合庆大霉素的治愈率为 55%^[55]。磷霉素联合庆大霉素清除粪肠球菌的作用优于万古霉素联合达托霉素,其治愈率为 42%。对于耐万古霉素菌株引起的 PJI,可以联合使用头孢菌素、氨基青霉素、氨基糖苷类、达托霉素与利奈唑胺,但这在文献中并没有达成共识,且临床病例太少及临床研究的异质性使得不能做出关于抗生素治疗强有力的结论。由于治疗这些耐药菌的成功率较低,且缺乏有效的抗生物膜治疗,清创保留假体似乎不能起到作用,需要实行更激进的手术治疗方式。

G^- 菌感染的 PJI/SSI

G^- 菌感染引起的 PJI 发生率为 10%~30%,主要包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、巴斯德菌属和沙雷菌属^[56,57]。合适的抗生素选择包括头孢菌素、碳青霉烯类、氟喹诺酮类,它们经常联合用药,如果细菌对氟喹诺酮敏感,可以联合氟喹诺酮类直接抗生物膜治疗。黏菌素和磷霉素有良好的生物膜活性,可以与其他药物联合用药,尤其是对氟喹诺酮耐药的病原微生物。产广谱的 β -内酰胺酶的肠杆菌科、产肺炎克雷伯菌碳氢酶肠杆菌和假单胞菌菌株,它们对多种抗生素耐药,非常难以根除。

与 G^+ 菌产生的生物膜一样,即使使用敏感的抗生素治疗,许多黏附在假体表面上的 G^- 菌会对细胞吞噬产生对抗作用。文献中报道 G^- 菌引起的 PJI 的临床治疗结果差异较大,有些报道即使是清创保留假体治疗,成功率仍然很高;对于少数非常难以治疗的感染,即使是抗生素联合用药和激进的二期翻修,其治疗成功率也很低。氟喹诺

耐敏感或耐药可以解释产生迥异结果的原因。氟喹诺酮对非生长的和黏附的细菌有效应,因此它对大肠埃希菌有良好的活性^[58]。一项回顾性研究分析了17例G⁻菌感染的患者,他们在清创保留假体后,初始时静脉应用了头孢菌素或碳青霉烯类抗生素,接着口服环丙沙星,15例患者成功的清除了细菌。作者认为环丙沙星具有良好的抗生物膜活性^[59]。另外一项回顾性研究纳入了24例骨组织G⁻菌感染的患者,在接受头孢吡肟和氟喹诺酮类联合抗感染治疗后,感染成功根除率为79%,其中接近一半的患者接受了保留假体的治疗,另一半的患者接受了假体取出的治疗,两组患者在治疗成功率上没有区别^[60]。在24例假单胞菌感染的PJI患者中,保留假体后联合使用头孢他啶和环丙沙星是有效的^[61]。一项包括242例G⁻菌引起的PJI病例的大样本研究也显示联合氟喹诺酮用药可以获得更高的治疗成功率^[62]。

耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌有高级的快速产生耐药的机制,包括对黏菌素和氨基糖苷类耐药。治疗失败提示不仅需要更换抗生素,还需要反复清创和采集新标本进行药敏检测^[63]。一个产肺炎克雷伯菌碳氢烯酶的肠杆菌的动物模型显示,替加环素联合利福平或庆大霉素是可以产生协同效应的,而替加环素联合美罗培南或黏菌素则会产生拮抗作用^[64]。

一项体外和动物试验研究比较了磷霉素、黏菌素、替加环素、庆大霉素单独或联合应用治疗耐氟喹诺酮大肠埃希菌,结果表明磷霉素和黏菌素的治愈率最高。磷霉素是唯一单用能清除产广谱的 β -内酰胺酶的大肠埃希菌生物膜的抗生素^[65]。

因为假单胞菌可以选用的抗生素比较局限,ISDA推荐进行抗生素联合用药治疗。体外研究显示,氟喹诺酮联合 β -内酰胺类或氨基糖苷类抗生素治疗可以降低假单胞菌和不动杆菌耐药的风险^[66,67]。相较于单一用药,多重耐药的假单胞菌采用黏菌素联合 β -内酰胺类药物治疗更有效(治愈了11/15 vs. 6/19)^[68]。

有趣的是,即使其中一种抗生素耐药时,联合用药仍然具有抗菌活性。一项关于生物膜和浮游多重耐药的铜绿假单胞菌的体外研究显示,黏菌素联合多利培南对碳青霉烯类敏感和耐药的菌株均有效,并可减少黏菌素的耐药性。碳青霉烯类抗生素的作用是预防黏菌素耐药性,并不是治疗耐药的病原微生物^[69]。

对于耐药G⁻菌感染的病例,一些新批准的抗生素利用了抗生素联合用药的协同作用。头孢他啶/阿维巴坦和头孢洛扎/他唑巴坦结合了第2代 β -内酰胺酶抑制剂和头孢菌素的特性。体外研究显示它们有抗多重耐药的G⁻菌(包括假单胞菌和产肺炎克雷伯菌碳氢烯酶的肠杆菌体)的活性。临床上,它们的适应证包括传染性肺炎、复杂的腹腔内感染和复杂的尿道感染^[70]。目前,没有研究应用这些新型的药物治疗PJI。

真菌感染的PJI

真菌感染引起的PJI发生率小于1%。因为感染、免疫抑制和延长的抗生素治疗,真菌感染引起的PJI常常需要进行多次翻修手术治疗^[71,72]。假丝酵母菌是最常见的菌种,它可产生复杂的生物膜,导致快速的耐药性。IDSA指南推荐初始使用氟康唑抗感染,后续再根据抗真菌药物敏感度检测结果用药。抗生物膜活性需要使用较大剂量的抗真菌药物,这会引发系统性的毒性,因此推荐二期关节置换,并且推荐常规使用添加真菌的ALBC。两性霉素B^[73]或伏立康唑^[74]具有稳定的耐热性能,因此局部可以获得较高浓度的抗生素水平。

(冯文俊·曹厚然·译 曾意荣·审校
彭慧明·翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Tzeng A, Tzeng TH, Vasdev S, Korth K, Healey T, Parvizi J, et al. Treating periprosthetic joint infections as biofilms; key diagnosis and management strategies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 81: 192-200. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.08.018.
- [2] Bjarnsholt T, Alhede M, Alhede M, Eickhardt-Sørensen SR, Moser C, Kühl M, et al. The in vivo biofilm. *Trends Microbiol.* 2013; 21: 466-474. doi: 10.1016/j.tim.2013.06.002.
- [3] Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 1176-1184. doi: 10.1111/1469-0691.12003.
- [4] Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant staphylococcus aureus periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009; 24: 101-104. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.028.
- [5] Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of daptomycin-cloxacillin combination in experimental foreign-body infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3806-3811. doi: 10.1128/AAC.00127-12.
- [6] El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, et al. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 5576-5580. doi: 10.1128/AAC.02681-14.
- [7] Mehta S, Singh C, Plata KB, Chanda PK, Paul A, Riosa S, et al. β -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant staphylococcus aureus strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 6192-6200. doi: 10.1128/AAC.01525-12.
- [8] Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on in vitro and in vivo activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 895-898.
- [9] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *foreign-body infection (FBI) study group. JAMA.* 1998; 279: 1537-1541.
- [10] Chuard C, Herrmann M, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Successful therapy of experimental chronic foreign-body infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus by antimicrobial combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 2611-2616.
- [11] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [12] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 334-340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [13] El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 961-967. doi: 10.1007/s10096-010-0952-9.
- [14] Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1214-1218.
- [15] Marschall J, Lane MA, Beckmann SE, Polgreen PM, Babcock HM. Current management of prosthetic joint infections in adults;

- results of an emerging infections network survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41: 272 - 277. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.023.
- [16] Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001 - 05. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 788 - 794. doi: 10.1093/jac/dkm258.
- [17] Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 3883 - 3886. doi: 10.1128/JCM.01388-06.
- [18] Tang HJ, Chen CC, Ko WC, Yu WL, Chiang SR, Chuang YC. In vitro efficacy of antimicrobial agents against high-inoculum or biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with vancomycin minimal inhibitory concentrations equal to 2 µg/mL (VA₂-MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 46 - 51. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.02.013.
- [19] Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Wu KY, Lin YC, Zhang C-C, et al. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5717 - 5720. doi: 10.1128/AAC.01236-13.
- [20] El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, Garcia-Somoza D, Tubau F, et al. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 189 - 195. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004.
- [21] Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Crémieux AC. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4589 - 4593. doi: 10.1128/AAC.00675-11.
- [22] Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 5251 - 5256. doi: 10.1128/AAC.00226-10.
- [23] Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 606 - 610. doi: 10.1128/AAC.01570-12.
- [24] John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2719 - 2724. doi: 10.1128/AAC.00047-09.
- [25] Chang YJ, Lee MS, Lee CH, Lin PC, Kuo FC. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 736. doi: 10.1186/s12879-017-2842-6.
- [26] Kuo FC, Yen S-H, Peng KT, Wang JW, Lee MS. Methicillin-resistant staphylococcal periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local daptomycin. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 48. doi: 10.1186/s12879-016-1366-9.
- [27] Rao N, Regalla DM. Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections; a prospective case series. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 451: 34 - 37. doi: 10.1097/01.blo.0000224021.73163.61.
- [28] Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodríguez-Pardo D, Barberán J, Ribera A, Tornero E, et al. High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention; a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80: 66 - 71. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.022.
- [29] Gatin L, Saleh-Mghir A, Tasse J, Ghout I, Laurent F, Crémieux AC. Ceftaroline-Fosamil efficacy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rabbit prosthetic joint infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6496 - 6500. doi: 10.1128/AAC.03600-14.
- [30] Barber KE, Smith JR, Ireland CE, Boles BR, Rose WE, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline alone and in combination against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to daptomycin and vancomycin in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 4497 - 4503. doi: 10.1128/AAC.00386-15.
- [31] Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of tigecycline alone and with rifampin in foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*. 2011; 63: 229 - 235. doi: 10.1016/j.jinf.2011.07.001.
- [32] Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 8.e1 - e9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.11.006.
- [33] Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. In vitro activities of tigecycline combined with other antimicrobials against multiresistant gram-positive and gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 371 - 374. doi: 10.1093/jac/dkm459.
- [34] Thompson JM, Saini V, Ashbaugh AG, Miller RJ, Ordonez AA, Ortines RV, et al. Oral-only linezolid-rifampin is highly effective compared with other antibiotics for periprosthetic joint infection; study of a mouse model. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 656 - 665. doi: 10.2106/JBJS.16.01002.
- [35] Wu WS, Chen CC, Chuang YC, Su BA, Chiu YH, Hsu HJ, et al. Efficacy of combination oral antimicrobial agents against biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013; 46: 89 - 95. doi: 10.1016/j.jmii.2012.03.009.
- [36] Murillo O, Domenech A, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabo J, et al. Efficacy of linezolid alone and in combination with rifampin in staphylococcal experimental foreign-body infection. *J Infect*. 2008; 57: 229 - 235. doi: 10.1016/j.jinf.2008.07.003.
- [37] Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4308 - 4310. doi: 10.1128/AAC.00352-11.
- [38] Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzelè R, Druon J, et al. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with or without rifampin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Infect Dis Ther*. 2014; 3: 235 - 243. doi: 10.1007/s40121-014-0032-z.
- [39] Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïc C, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 2224 - 2230. doi: 10.1093/jac/dkq281.
- [40] Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid; in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 229 - 236. doi: 10.1177/0091270010366445.
- [41] Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 1163 - 1169. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02761.x.
- [42] Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 3086 - 3091.
- [43] Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection*. 2013; 41: 431 - 437. doi: 10.1007/s15010-012-0325-7.
- [44] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1 - e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [45] Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR, et al. In vitro efficacy of fosfomicin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 944 - 950. doi: 10.1093/jac/dkr535.
- [46] Brinkman CL, Schmidt-Malan SM, Mandrekar JN, Patel R. Rifampin-based combination therapy is active in foreign-body osteomyelitis after prior rifampin monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61. doi: 10.1128/AAC.01822-16.
- [47] Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2682 - 2685. doi: 10.1093/jac/dks272.
- [48] Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 353 - 356. doi: 10.1007/s10096-007-0289-1.
- [49] Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for gram-positive orthopedic infections; a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 59: 173 - 179. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.04.006.
- [50] Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 1137 - 1144. doi: 10.4065/79.9.1137.
- [51] Pushkin R, Iglesias-Ussel MD, Keedy K, MacLauchlin C, Mould DR, Berkowitz R, et al. A randomized study evaluating oral fusidic acid (CEM-102) in combination with oral rifampin compared with standard-of-care antibiotics for treatment of prosthetic joint infections; a newly identified drug-drug interaction. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 1599 - 1604. doi: 10.1093/cid/ciw665.
- [52] Marsot A, Ménard A, Dupouey J, Muziotti C, Guilhaumou R, Blin O. Population pharmacokinetics of rifampicin in adult patients with osteoarticular infections; interaction with fusidic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83: 1039 - 1047. doi: 10.1111/bcp.13178.
- [53] Curis E, Pestre V, Jullien V, Eyrolle L, Archambeau D, Morand P, et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections. *Infection*. 2015; 43: 473 - 481. doi: 10.1007/

- s15010-015-0773-y.
- [54] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [55] Furustrand Taffin U, Majic I, Zalila Belkhdja C, Betrisey B, Corvec S, Zimmerli W, et al. Gentamicin improves the activities of daptomycin and vancomycin against *Enterococcus faecalis* in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 4821-4827. doi: 10.1128/AAC.00141-11.
- [56] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang Y, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1036-1043. doi: 10.1086/605593.
- [57] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- [58] Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 741-746.
- [59] Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PF, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 862-867. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03361.x.
- [60] Legout L, Senneville E, Stern R, Yazdanpanah Y, Savage C, Roussel-Delvaux M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by gram-negative bacilli with a ceftipime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 1030-1033. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01523.x.
- [61] Brouqui P, Rousseau MC, Stein A, Drancourt M, Raoult D. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-infected orthopedic prostheses with ceftazidime-ciprofloxacin antibiotic combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 2423-2425.
- [62] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection; outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [63] de Sanctis J, Teixeira L, van Duin D, Odio C, Hall G, Tomford JW, et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis*. 2014; 25: 73-78. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.028.
- [64] Michail G, Labrou M, Pitiriga V, Manousaka S, Sakellariadis N, Tsakris A, et al. Activity of Tigecycline in combination with Colistin, Meropenem, Rifampin, or Gentamicin against KPC-producing enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 6028-6033. doi: 10.1128/AAC.00891-13.
- [65] Corvec S, Furustrand Taffin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 1421-1427. doi: 10.1128/AAC.01718-12.
- [66] Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Tocalli L, Gismondo MR. In vitro selection of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with beta-lactams and amikacin. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 353-359. doi: 10.1093/jac/dki204.
- [67] Burgess DS. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 2: S99-104. doi: 10.1086/426189.
- [68] Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, Tubau F, Pedrero S, Cabo X, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*; the benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 3357-3365. doi: 10.1093/jac/dkv281.
- [69] Lora-Tamayo J, Murillo O, Bergen PJ, Nation RL, Poudyal A, Luo X, et al. Activity of colistin combined with doripenem at clinically relevant concentrations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro dynamic biofilm model. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2434-2442. doi: 10.1093/jac/dku151.
- [70] Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam; two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 266-271. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003.
- [71] Brown TS, Petis SM, Osmon DR, Mabry TM, Berry DJ, Hanssen AD, et al. Periprosthetic joint infection with fungal pathogens. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 2605-12. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.003.
- [72] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections; a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.1.00574.
- [73] Cunningham B, McLaren AC, Pauken C, McLemore R. Liposomal formulation increases local delivery of amphotericin from bone cement; a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2671-2676. doi: 10.1007/s11999-012-2317-4.
- [74] Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R. Voriconazole is delivered from antifungal-loaded bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 195-200. doi: 10.1007/s11999-012-2463-8.

Scott R, Nodzo, Randi Silibovsky, K. Keely Boyle

问题 3: 痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 的治疗是否与其他细菌引起的 PJI 相同?

建议: 是的。由痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 应该与其他病原菌引起的 PJI 以相同的方式进行治疗。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

痤疮丙酸杆菌是一种非孢子形成的, 革兰阳性的兼性芽孢杆菌, 被归类为具有耐氧特性的厌氧菌^[1-3]。痤疮丙酸杆菌以前被归类为实验室处理污染物, 被认为是非致病性的, 主要是由于认为其有细菌的共生特性, 以及存在于正常皮肤菌群并维持微生物环境^[2,4]。尽管有上述观点, 但痤疮丙酸杆菌在骨科手术中越来越被认为是机会性和病原性有机体。由于惰性临床表现和经典使用的感染标志物的不可靠效用, 痤疮丙酸杆菌通常表现为亚急性或延迟感染, 然而该生物体可占骨科手术感染的 6%~10%^[2,5-9]。据推测, 痤疮丙酸杆菌在假体植入时定植于手术部位, 并且通过生物膜形成而未被身体识别^[10-12]。在肩

部, 痤疮丙酸杆菌感染的临床和传统炎症实验室指标通常在正常范围内, 但其在髋关节和膝关节置换术感染期间的表现可能更明显, 出现感染的典型症状和体征^[8,13]。准确鉴定痤疮丙酸杆菌需要长时间培养, 培养长达 14 天, 这可能就是为什么这种生物体以前不被认为是骨科手术感染的原因^[2,3]。

在骨科文献中, 痤疮丙酸杆菌已被认为在手术时观察到的可能的共生生物, 以及作为涉及骨科手术内植物相关感染的明确病理细菌。一项评估术中培养的前瞻性研究显示, 在初次肩关节手术中, 痤疮丙酸杆菌存在于 8.5% 的皮肤培养物中、7.6% 的表层培养物和 13.6% 的深层培养物^[14]。已经证实, 接受肩关节置换翻修术的患者中, 痤疮丙酸杆菌感染的患病率超过其他常见的有害生物, 最近的

一项研究显示 38% 的患者培养物为痤疮丙酸杆菌阳性^[15]。最近一项研究,利用新一代测序,对进行髌、膝关节置换无菌松动翻修患者中分离的微生物 DNA 分析,发现其中 27% 的患者中痤疮丙酸杆菌是最常见的生物体^[16]。

以前主要通过细菌种系和细菌的表型标记(如溶血)来区分这些共生菌株和致病菌株^[17,18]。独特的致病表型尚未与真正的临床感染明确相关,但是 I B 型和 II 型最常见于骨科感染^[17]。这些种系型具有不同的适应性毒力特性,可能影响致病潜力,包括降解和侵入宿主细胞的能力,产生显著的宿主炎症反应,形成生物膜并表现出抗生素的对抗性^[19-21]。在某些痤疮丙酸杆菌菌株中已经发现 β -溶血活性,并且可能与细菌的致病性直接相关^[18]。溶血性克里斯蒂-阿特金斯-蒙克-彼得森因子存在于痤疮丙酸杆菌基因组中,并对宿主细胞起毒素作用,这可能是观察到这种 β -溶血活性的原因^[20,22]。在布鲁氏菌血琼脂培养基上观察到的痤疮丙酸杆菌溶血表型已被证明是明确感染的标志物,具有 100% 特异性和 80% 敏感性,提示抗生素抗性增加^[18,23]。当它与其他细菌共同感染时,痤疮丙酸杆菌有可能增强细菌毒性,这可能是为什么有时在多微生物培养物中发现它,并且在某些临床情况下错误地被当作污染菌^[24,25]。

众所周知,致病性痤疮丙酸杆菌菌株会在内植物表面形成稳定的生物膜,对抗生素渗透具有对抗性,类似于更常见的细菌病原体^[20,26,27]。内植物上的生物膜很难在没有移除内植物的情况下清除,并且据报道,痤疮丙酸杆菌引起 PJI 的治疗成功率随着涉及内植物或聚乙烯保留的治疗方法的变化而变化^[13,28,29]。

目前,没有前瞻性研究评估痤疮丙酸杆菌引起的骨科感染的不同治疗策略,大多数研究本质上是回顾性的。回顾性研究评估了对肩、髌、膝和脊柱痤疮丙酸杆菌感染的各种治疗方法,报道了不同的成功率^[13,28-30]。评估 TSA 和上肢感染的研究显示,涉及一期或二期翻修手术的治疗方法,成功率为 74%~95%^[5,13,31,32]。一项回顾性分析发现,静脉注射抗生素治疗 4~6 周的非手术治疗,使 67% 的患者无须再行手术治疗,而 71% 的患者在初次手术后不需要进一步手术^[33]。两项研究评估了由痤疮丙酸杆菌引起的所有骨科感染,当只移除部分内植物或不移除内植物时,失败率为 100%,行一期和二期翻修时成功率为 62%~75%^[28,29]。一项类似的回顾性研究评估了痤疮丙酸杆菌引起的髌关节、膝关节和肩关节置换术 PJI,二期翻修治疗 TSA PJI 的成功率为 95%,而保留假体的灌洗和清创术(irrigation and debridement, I&D)治疗成功率为 37%^[13]。当行二期翻修手术时,同一研究中的髌、膝关节治疗成功率分别为 67% 和 64%。然而,其他研究报道,痤疮丙酸杆菌引起的髌、膝关节 PJI 行二期翻修,成功率高达 94%~100%^[13,30]。一项回顾性研究专门评估了由痤疮丙酸杆菌引起的 TKA PJI,与甲氧西林敏感性葡萄球菌引起的 TKA PJI 相比,主要轮流采用二期翻修和 I&D。该

研究显示治疗组之间的成功率相似,并提出了对痤疮丙酸杆菌 TKA PJI,应采用类似于 MSSA 的 PJI 治疗策略^[8]。

痤疮丙酸杆菌也被认为是脊柱手术中的常见病原,一项大型研究显示 9.7% 的培养物出现痤疮丙酸杆菌阳性^[9]。文献中评估了部分和完全移除内植物的类似治疗策略,仅移除部分内植物的患者,与完全更换脊柱假体的患者相比,出现较低感染根除率^[9,34]。

痤疮丙酸杆菌通常对 β -内酰胺类、喹诺酮类、克林霉素和利福平敏感,但正在出现耐药性,PJI 应考虑进行抗生素敏感性试验^[23]。关于如何治疗这些感染尚未达成普遍共识。许多人建议使用 3~6 个月的抗生素治疗,包括 IV 用 β -内酰胺治疗 2~6 周,但没有进行 RCT,有些研究倾向于缩短治疗时间^[20]。鉴于缺乏 RCT,建议遵循 IDSA 的指导,持续使用抗生素 4~6 周^[35]。

利福平的作用也尚不清楚,体外研究显示了其对痤疮丙酸杆菌生物膜的活性^[36]。一项针对肩关节、髌关节或膝关节初次置换或翻修术患者的低质量回顾性队列研究,评估了利福平在联合治疗中的作用,并显示治疗成功率无差异^[37]。目前没有关于利福平在针对痤疮丙酸杆菌 PJI 的联合抗微生物治疗中的功效的人体随机对照研究。鉴于数据有限,目前不建议在治疗中添加利福平。

虽然目前没有关于痤疮丙酸杆菌的最佳治疗策略的前瞻性研究,但仔细回顾和综合分析现有文献发现,当存在足够的证据时,痤疮丙酸杆菌被认为是真正的病原体。当确诊痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 时,应该参照其他侵袭性病原微生物的治疗方法。治疗痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 时应谨慎,无疑应当移除假体或努力消除保留内植物上的生物膜,因为简单灌注和保留假体清创成功率低。

(冯文俊/曹厚然·译 曾意荣·审校
彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borrione F, Cohen E, Lebaill B, et al. Propionibacterium acnes postoperative shoulder arthritis; an emerging clinical entity. Clin Infect Dis. 2008; 46: 1884-1886. doi: 10.1086/588477.
- [2] Dodson CC, Craig EV, Cordasco FA, Dines DM, Dines JS, Dicarlo E, et al. Propionibacterium acnes infection after shoulder arthroplasty: a diagnostic challenge. J Shoulder Elbow Surg. 2010; 19: 303-307. doi: 10.1016/j.jse.2009.07.065.
- [3] Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. J Clin Microbiol. 2011; 49: 2490-2495. doi: 10.1128/JCM.00450-11.
- [4] Patel A, Calfee RP, Plante M, Fischer SA, Green A. Propionibacterium acnes colonization of the human shoulder. J Shoulder Elbow Surg. 2009; 18: 897-902. doi: 10.1016/j.jse.2009.01.023.
- [5] Millett PJ, Yen YM, Price CS, Horan MP, van der Meijden OA, Elser F. Propionibacterium acnes infection as an occult cause of postoperative shoulder pain; a case series. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 2824-2830. doi: 10.1007/s11999-011-1767-4.
- [6] Topolski MS, Chin PY, Sperling JW, Cofield RH. Revision shoulder arthroplasty with positive intraoperative cultures; the value of preoperative studies and intraoperative histology. J Shoulder Elbow Surg. 2006; 15: 402-406. doi: 10.1016/j.jse.2005.10.001.
- [7] Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysee KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years; an evolving microbiology profile. J Arthroplasty. 2014; 29: 877-882. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.053.
- [8] Nodzo SR, Westrich GH, Henry MW, Miller AO. Clinical analysis of propionibacterium acnes infection after total knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2016; 31: 1986-1989. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.

- 025.
- [9] Bémer P, Corvec S, Tariel S, Asseray N, Boutoille D, Langlois C, et al. Significance of propionibacterium acnes-positive samples in spinal instrumentation. *Spine*. 2008; 33: E971 - E976. doi: 10.1097/BRS.0b013e31818e28dc.
- [10] Richards BR, Emara KM. Delayed infections after posterior TSRH spinal instrumentation for idiopathic scoliosis: revisited. *Spine*. 2001; 26: 1990 - 1996.
- [11] Viola RW, King HA, Adler SM, Wilson CB. Delayed infection after elective spinal instrumentation and fusion. A retrospective analysis of eight cases. *Spine*. 1997; 22: 2444 - 2450; discussion 2450 - 2451.
- [12] McLorinan GC, Glenn JV, McMullan MG, Patrick S. Propionibacterium acnes wound contamination at the time of spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 67 - 73.
- [13] Nodzo SR, Boyle KK, Bhimani S, Duquin TR, Miller AO, Westrich GH. Propionibacterium acnes host inflammatory response during periprosthetic infection is joint specific. *HSS J*. 2017; 13: 159 - 164. doi: 10.1007/s11420-016-9528-2.
- [14] Hudek R, Sommer F, Kerwat M, Abdelkawi AF, Loos F, Gohlke F. Propionibacterium acnes in shoulder surgery: true infection, contamination, or commensal of the deep tissue? *J Shoulder Elbow Surg*. 2014; 23: 1763 - 1771. doi: 10.1016/j.jse.2014.05.024.
- [15] Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012; 21: 1534 - 1541. doi: 10.1016/j.jse.2012.01.006.
- [16] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147 - 154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [17] Sampedro MF, Piper KE, McDowell A, Patrick S, Mandrekar JN, Rouse MS, et al. Species of propionibacterium and propionibacterium acnes phylotypes associated with orthopedic implants. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 64: 138 - 145. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.024.
- [18] Nodzo SR, Hohman DW, Crane JK, Duquin TR. Hemolysis as a clinical marker for propionibacterium acnes orthopedic infection. *Am J Orthop*. 2014; 43: E93 - E97.
- [19] Nakatsuji T, Tang DC, Zhang L, Gallo RL, Huang CM. Propionibacterium acnes CAMP factor and host acid sphingomyelinase contribute to bacterial virulence; potential targets for inflammatory acne treatment. *PLoS One*. 2011; 6: e14797. doi: 10.1371/journal.pone.0014797.
- [20] Acherem Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 419 - 440. doi: 10.1128/CMR.00092-13.
- [21] Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988; 14: 205 - 224.
- [22] McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, et al. Propionibacterium acnes types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 326 - 334. doi: 10.1128/JCM.43.1.326-334.2005.
- [23] Crane JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from shoulder surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 3424 - 3426. doi: 10.1128/AAC.00463-13.
- [24] Brook I. Pathogenicity of propionibacterium acnes in mixed infections with facultative bacteria. *J Med Microbiol*. 1991; 34: 249 - 252. doi: 10.1099/00222615-34-5-249.
- [25] Choudhury TK. Synergistic lysis of erythrocytes by Propionibacterium acnes. *J Clin Microbiol*. 1978; 8: 238 - 241.
- [26] Holmberg A, Lood R, Mörgelin M, Söderquist B, Holst E, Collin M, et al. Biofilm formation by Propionibacterium acnes is a characteristic of invasive isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 787 - 795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02747.x.
- [27] Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of Propionibacterium acnes biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials*. 2003; 24: 3221 - 3227.
- [28] Lutz MF, Berthelot P, Fresard A, Cazorla C, Carricajo A, Vautrin AC, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to Propionibacterium acnes: a retrospective study of 52 cases, 1995 - 2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 739 - 744. doi: 10.1007/s10096-005-0040-8.
- [29] Lavergne V, Malo M, Gaudelli C, Laprade M, Leduc S, Laflamme P, et al. Clinical impact of positive Propionibacterium acnes cultures in orthopedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017; 103: 307 - 314. doi: 10.1016/j.otsr.2016.12.005.
- [30] Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect*. 2007; 55: 119 - 124. doi: 10.1016/j.jinf.2007.02.006.
- [31] Jacquot A, Sirveaux F, Roche O, Favard L, Clavert P, Molé D. Surgical management of the infected reversed shoulder arthroplasty: a French multicenter study of reoperation in 32 patients. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015; 24: 1713 - 1722. doi: 10.1016/j.jse.2015.03.007.
- [32] Gausden EB, Villa J, Warner SJ, Redko M, Pearle A, Miller A, et al. Nonunion after clavicle osteosynthesis; high incidence of Propionibacterium acnes. *J Orthop Trauma*. 2017; 31: 229 - 235. doi: 10.1097/BOT.0000000000000770.
- [33] Piggott DA, Higgins YM, Melia MT, Ellis B, Carroll KC, McFarland EG, et al. Characteristics and treatment outcomes of Propionibacterium acnes prosthetic shoulder infections in adults. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 3: ofv191. doi: 10.1093/ofid/ofv191.
- [34] Hahn F, Zbinden R, Min K. Late implant infections caused by Propionibacterium acnes in scoliosis surgery. *Eur Spine J*. 2005; 14: 783 - 788. doi: 10.1007/s00586-004-0854-6.
- [35] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection; clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1 - 10. doi: 10.1093/cid/cis966.
- [36] Furustrand T, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against Propionibacterium acnes biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 1885 - 1891. doi: 10.1128/AAC.05552-11.
- [37] Jacobs AM, Van Hooft ML, Meis JF, Vos F, Goosen JH. Treatment of prosthetic joint infections due to Propionibacterium. Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. *Acta Orthop*. 2016; 87: 60 - 66. doi: 10.3109/17453674.2015.1094613.

● ● ● ● ●
Harriet Hughes

问题 4: 什么是治疗痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 最有效的抗生素?

建议: 未知。对窄谱 β -内酰胺的高敏感性使其成为良好的初始静脉用药选择,但最佳口服替代药尚不清楚。利福平的作用尚有争议。需要前瞻性临床研究来确定痤疮丙酸杆菌 PJI 的最佳抗微生物疗法。

证据等级: 缺乏证据。

代表投票: 同意: 93%; 不同意: 2%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

痤疮丙酸杆菌是一种厌氧革兰阳性杆菌, 存在皮脂腺和毛囊深处的皮肤共生体。除了通常与普通痤疮有关外, 它还是一种公认的器械相关感染病原体, 包括关节假体周围感染^[1-4]。

痤疮丙酸杆菌形成生物膜的能力是这些感染(包括

PJI) 发生中的主要毒力因子, 并且是改善治疗策略的重要考量因素。感染管理应遵循公认的手术和靶向抗生素联合治疗的指导原则^[5-7], 尽管这受到了至少一项回顾性分析的挑战^[8]。然而, 在没有对手术进行前瞻性研究和对照的前提下, 治疗持续时间和个体宿主因素, 以及不同抗生素治疗方案的比较实际上非常困难。

困难以确定痤疮丙酸杆菌是从骨科手术标本中培养

出来的,使这一难题加剧,因为它是一种常见且公认的污染物。已经证明它存在于穿过皮肤切口的液体中^[9],手术医生处理皮组织后手套上也有发现^[10],并且不能通过手术皮肤消毒从皮肤上可靠地去除^[11]。Atkins等^[12]的多重抽样方法,通常用于帮助解释分离出的痤疮丙酸杆菌的重要性,3~5个样本中有一个阳性,通常被认为是污染物。近年来,推荐以浓缩肉汤培养,持续培养时间应延长至10~14天,以提高这些样品中生长相对缓慢的痤疮丙酸杆菌的吸收率。然而,通过增加重要分离株的分离,污染物的比例也会增加,需要仔细辨别^[13]。有学者提出,从真正感染中分离出来的人比代表污染的人早得多。一些人建议超声处理以提高与生物膜相关的痤疮丙酸杆菌的检出率^[14]。一些作者通过创建评分系统来帮助识别真正的痤疮丙酸杆菌感染^[3,4]。

基于上述原因,确诊痤疮丙酸杆菌 PJI 存在困难,因此对治疗策略之间比较的结果数据的解释非常有限。临床资料对于解释这一问题是不可少的。除了可获得的临床信息不同,回顾性研究也经常跨越数年或数十年,采样方法也发生了变化,培养方法和推荐的富集培养持续时间亦产生变化。这些差异进一步限制了在不同干预措施之间进行详细比较的可能。

痤疮丙酸杆菌的体外易感性被广泛报道。监测研究表明,它仍然容易受到许多常用于治疗骨和关节感染的抗生素的影响,但对大环内酯类、克林霉素、四环素和甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲噁唑的耐药性有变化及增加。一项欧洲监测研究显示,整个欧洲的耐药率差异很大,证实了对个体分离株进行药敏试验的必要性^[15],这已在其他较小的队列研究中得到推广^[15,16]。观察肩关节手术中临床标本的分离株,Crane等认为其对 β -内酰胺类(例如青霉素、阿莫西林、头孢唑啉和头孢曲松)的耐药率仍然很低^[17,18]。然而,他们发现万古霉素的MIC略高,并且与其他研究中获得的最小生物膜根除浓度(minimum biofilm eradication concentration, MBEC)的信息相比^[19,20],在生物膜环境下,万古霉素可能不如其他替代药。这项研究还研究了喹诺酮类(环丙沙星和莫西沙星),但没有研究左氧氟沙星,并且显示出高的敏感性。

众所周知,生物膜中微生物的敏感性显著降低。对于葡萄球菌感染,有充分的证据表明利福平联合治疗其生物膜效应。虽然在文献中存在争议,但使用利福平双重作用治疗痤疮丙酸杆菌感染在理论上是很有意义的。Bayston等研究发现,与单独使用利奈唑胺相比,利奈唑胺加利福平在14天后可根除感染且无复发^[5]。有趣的是,在这项研究中,单独使用青霉素与利奈唑胺和利福平一样有效,但没有检验利福平和青霉素的作用。Tafin等在2012年使用了一种实验性的异物感染模型,来测定含有和不含利福平的MIC和MBEC对来自笼子里培养液和取出笼子里的痤疮丙酸杆菌所产生的影响^[19]。对于浮游形式痤疮丙酸杆菌测试的所有抗微生物剂,都具有良好的活性,但生物膜中需要使用利福平。他们使用体内动物模型来评估

痤疮丙酸杆菌对左氧氟沙星、万古霉素、达托霉素和利福平的敏感性。使用达托霉素和利福平(63%)可达最高的治愈率,其次是万古霉素和利福平组合,达46%。然而,在体外提示利福平出现与*rpoB*基因相关的抗性^[21]。

Khassebaft等^[15]在体外进一步研究了痤疮丙酸杆菌的联合治疗,他们从骨科感染内植物中分离出痤疮丙酸杆菌,除了研究组合的协同作用、叠加作用和拮抗作用外,还进行了药敏试验。所研究的抗生素均未表现相互协同作用,并且拮抗作用很少见。有趣的是,利福平和苄基青霉素的组合对几乎50%的测试分离物显示出累加效应。然而,Jacobs等^[22]的一项回顾性队列研究显示,联合抗菌治疗组治疗2年后,2年内的成功率无显著差异,包括利福平(88%)或不包括利福平(82%)。与利福平组合使用最多的抗生素剂是克林霉素。

这些抗菌药物在临床研究中的表现并不容易评估,并且很少有优质研究发表,未发现前瞻性研究,而回顾性研究的效用有限。十多年前,Zeller等^[23]对50例痤疮丙酸杆菌PJI患者进行了回顾性队列研究。对大多数患者使用抗生素联合手术治疗。给予24/50名患者静脉注射头孢唑啉和利福平,给予利福平的克林霉素治疗11例,持续时间为(5±2)周,然后再降低剂量口服(16±8)周。口服方案类似于静脉给药方案:头孢氨苄和利福平或克林霉素和利福平^[23,24]。

Reinmuller对三级感染中心数据库的回顾性研究,包括24例痤疮丙酸杆菌PJI,超过14年^[25]。尽管这项研究是回顾性的,但本研究的一个优势是同时运用了对感染的临床诊断以及微生物诊断。所有患者均行手术并接受了抗生素治疗,但除了说明他们遵循Zimmerli^[7]的建议并且遵循特定的抗菌谱外,未给出抗菌治疗的具体细节。Lutz报道了超过7年的52例病例,但没有给出抗微生物治疗方案之间的结果差异^[3]。

总之,对于痤疮丙酸杆菌PJI的治疗,没有RCT或正式进行的特定抗生素组合的比较研究。研究文献因感染定义的困难和变化而变得不可信,可能将真正的感染与受污染的病例混合在一起。监控研究表明痤疮丙酸杆菌仍然对 β -内酰胺有较高敏感性,从抗菌药物管理的角度来看,这种药物很有优势,IDSA指南推荐使用^[4-7,22,26,27]。可以看到克林霉素和强力霉素的耐药率增加,因此抗生素治疗,必须基于使用认可方法测定的感染病原体的敏感性测试。

添加或协同测试可能会有所帮助,但其实用性需要在临床研究中得到证实。在此阶段,确定适当的靶向治疗方案,只能基于体外易感性、口服生物利用度和骨渗透性,以及利福平和其他药物使用的个人风险/收益评估。最佳口服抗菌药物,以及利福平作为联合治疗一部分的作用仍然不清楚,尚且需要进行良好的前瞻性RCT研究以帮助解答这些问题。

(冯文俊/曹厚然·译 曾意荣·审校
彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes; from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 419 - 440. doi: 10.1128/CMR.00092-13.
- [2] Levy O, Iyer S, Atoun E, Peter N, Hous N, Cash D, et al. Propionibacterium acnes; an underestimated etiology in the pathogenesis of osteoarthritis? J Shoulder Elbow Surg. 2013; 22: 505 - 511. doi: 10.1016/j.jse.2012.07.007.
- [3] Lutz MF, Berthelot P, Fresard A, Cazorla C, Carricajo A, Vautrin AC, et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to Propionibacterium acnes; a retrospective study of 52 cases, 1995 - 2002. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005; 24: 739 - 744. doi: 10.1007/s10096-005-0040-8.
- [4] Boisrenoult P. Cutibacterium acnes prosthetic joint infection: diagnosis and treatment. Orthop Traumatol Surg Res. 2018; 104: S19 - S24. doi: 10.1016/j.otsr.2017.05.030.
- [5] Bayston R, Nuradeen B, Ashraf W, Freeman BJC. Antibiotics for the eradication of Propionibacterium acnes biofilms in surgical infection. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 1298 - 1301. doi: 10.1093/jac/dkm408.
- [6] Corvec S, Aubin GG, Bayston R, Ashraf W. Which is the best treatment for prosthetic joint infections due to Propionibacterium acnes; need for further biofilm in vitro and experimental foreign-body in vivo studies? Acta Orthop. 2016; 87: 318 - 319. doi: 10.3109/17453674.2016.1162037.
- [7] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N Engl J Med. 2004; 351: 1645 - 1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [8] Piggott DA, Higgins YM, Melia MT, Ellis B, Carroll KC, McFarland EG, et al. Characteristics and treatment outcomes of Propionibacterium acnes prosthetic shoulder infections in adults. Open Forum Infect Dis. 2016; 3: ofv191. doi: 10.1093/ofid/ofv191.
- [9] McLorinan GC, Glenn JV, McMullan MG, Patrick S. Propionibacterium acnes wound contamination at the time of spinal surgery. Clin Orthop Relat Res. 2005; 67 - 73.
- [10] Falconer TM, Baba M, Kruse LM, Dorrestijn O, Donaldson MJ, Smith MM, et al. Contamination of the surgical field with propionibacterium acnes in primary shoulder arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2016; 98: 1722 - 1728. doi: 10.2106/JBJS.15.01133.
- [11] Heckmann N, Sivasundaram L, Heidari KS, Weber AE, Mayer EN, Omid R, et al. Propionibacterium acnes persists despite various skin preparation techniques. Arthroscopy. 2018; 34: 1786 - 1789. doi: 10.1016/j.arthro.2018.01.019.
- [12] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol. 1998; 36: 2932 - 2939.
- [13] Schwotzer N, Wahl P, Fracheboud D, Gautier E, Chuard C. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. J Clin Microbiol. 2014; 52: 61 - 66. doi: 10.1128/JCM.01766-13.
- [14] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. N Engl J Med. 2007; 357: 654 - 663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [15] Khassefaj J, Hellmark B, Davidsson S, Unemo M, Nilsson-Augustinsson A, Söderquist B. Antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from orthopaedic implant-associated infections. Anaerobe. 2015; 32: 57 - 62. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.12.006.
- [16] Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. Propionibacterium acnes; an underestimated pathogen in implant-associated infections. Biomed Res Int. 2013; 2013: 804391. doi: 10.1155/2013/804391.
- [17] Cranc JK, Hohman DW, Nodzo SR, Duquin TR. Antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolates from shoulder surgery. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57: 3424 - 3426. doi: 10.1128/AAC.00463-13.
- [18] Achermann Y, Sahin F, Schwyzer HK, Kolling C, Wüst J, Vogt M. Characteristics and outcome of 16 periprosthetic shoulder joint infections. Infection. 2013; 41: 613 - 620. doi: 10.1007/s15010-012-0360-4.
- [19] Furustrand Tiffin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against Propionibacterium acnes biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 1885 - 1891. doi: 10.1128/AAC.05552-11.
- [20] Ramage G, Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR. Formation of Propionibacterium acnes biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. Biomaterials. 2003; 24: 3221 - 3227.
- [21] Furustrand Tiffin U, Aubin GG, Eich G, Trampuz A, Corvec S. Occurrence and new mutations involved in rifampicin-resistant Propionibacterium acnes strains isolated from biofilm or device-related infections. Anaerobe. 2015; 34: 116 - 119. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.05.003.
- [22] Jacobs AME, Van Hooff ML, Meis JF, Vos F, Goosen JHM. Treatment of prosthetic joint infections due to Propionibacterium. Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. Acta Orthop. 2016; 87: 60 - 66. doi: 10.3109/17453674.2015.1094613.
- [23] Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes; an agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect. 2007; 55: 119 - 124. doi: 10.1016/j.jinf.2007.02.006.
- [24] Gharanti AA, Kanafani ZA. Cutibacterium (formerly Propionibacterium) acnes infections associated with implantable devices. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017; 15: 1083 - 1094. doi: 10.1080/14787210.2017.1404452.
- [25] Rienmüller A, Borens O. Propionibacterium prosthetic joint infection: experience from a retrospective database analysis. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2016; 26: 429 - 434. doi: 10.1007/s00590-016-1766-y.
- [26] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013; 56: e1 - 25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [27] Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. Med Mal Infect. 2014; 44: 241 - 250. doi: 10.1016/j.medmal.2014.02.004.

● ● ● ● ●
Giovanni Riccio, Luca Cavagnaro, Parham Sendi

问题 5: 在结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, TB)引起的 SSI/PJI 中应该使用什么抗生素治疗, 疗程多长?

建议: TB 引起的 PJI 必须与传染病专家共同治疗, 需要注意治疗的持续时间(至少 6 个月至 2 年)和抗菌药物的类型(通常是 4 种药物联合)通常是根据病原菌耐药性来确定的。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 1%; 弃权: 3%。全体一致, 一致共识。

阐释

回顾现有关于 TB 引起的 PJI 的文献, 主要是回顾性队列研究和病例报告。我们对文献的详尽搜索显示, 共有 44 篇文献报道了 TB 引起的 62 例 PJI 患者, 为期 40 年^[1-44]。

其中 8 项研究未报道治疗所用抗生素类型^[1-8]。在其他研究报道抗生素治疗时, 3 名患者接受了二药联合治

疗^[9], 23 名患者接受了三药或四药治疗^[10-32]。4 名患者接受了超过四种药物的治疗^[33-36]。关于治疗时间^[37], 10 例患者为 6~9 个月^[38], 21 例患者为 9~18 个月, 19 例患者为 18 个月以上^[39]。根据文献, 只有 3 名患者进行了不到 6 个月的抗菌治疗^[40], 但这可能与两名患者在治疗期间死亡有关。

还有与手术治疗相关的数据。11 名患者接受了

DAIR^[41], 38 例患者行切除关节成形术和翻修术^[42], 而 13 例患者未进行手术治疗^[43]。

由于 TB 引起的 PJI 相关数据的稀缺性, 我们无法就该问题的手术治疗和抗生素治疗提出明确的建议。然而, 根据 WHO^[44] 关于治疗由药物敏感性结核分枝杆菌引起的骨髓炎的建议, 我们认为四药联合治疗方案 [异烟肼 (H) 与吡哆醇, 利福平 (R), 吡嗪酰胺 (P) 和乙胺丁醇 (E)] 2 个月, 然后是两药联合治疗方案 [利福平 (R) 和异烟肼 (H) 与吡哆醇], 总治疗时间为 6~9 个月 (即两药联合治疗 4~7 个月) 可能是药物敏感性 TB 引起 PJI 的最佳管理办法。

(冯文俊/曹厚然·译 曾意荣·审校
彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] McCullough CJ. Tuberculosis as a late complication of total hip replacement. *Acta Orthop Scand*. 1977; 48: 508-510.
- [2] Hecht RH, Meyers MH, Thornhill-Joyes M, Montgomerie JZ. Reactivation of tuberculous infection following total joint replacement. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1983; 65: 1015-1016.
- [3] Zeiger LS, Watters W, Sherck H. Scintigraphic detection of prosthetic joint and soft tissue sepsis secondary to tuberculosis. *Clin Nucl Med*. 1984; 9: 638-639.
- [4] Levin ML. Miliary tuberculosis masquerading as late infection in total hip replacement. *Md Med J*. 1985; 34: 153-155.
- [5] Wolfgang GL. Tuberculosis joint infection following total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1985; 162-166.
- [6] Wray CC, Roy S. Arthroplasty in tuberculosis of the knee. Two cases of missed diagnosis. *Acta Orthop Scand*. 1987; 58: 296-298.
- [7] Lusk RH, Wienke EC, Milligan TW, Albus TE. Tuberculous and foreign-body granulomatous reactions involving a total knee prosthesis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 1325-1327.
- [8] Ueng WN, Shih CH, Hseuh S. Pulmonary tuberculosis as a source of infection after total hip arthroplasty. A report of two cases. *Int Orthop*. 1995; 19: 55-59.
- [9] Tokumoto JI, Follansbee SE, Jacobs RA. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*; report of three cases. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 134-136.
- [10] Kreder HJ, Davey JR. Total hip arthroplasty complicated by tuberculous infection. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 111-114.
- [11] Spinner RJ, Sexton DJ, Goldner RD, Levin LS. Periprosthetic infections due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with no prior history of tuberculosis. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 217-222.
- [12] Baldini N, Toni A, Greggi T, Giunti A. Deep sepsis from *Mycobacterium tuberculosis* after total hip replacement. Case report. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1988; 107: 186-188.
- [13] Hermans PW, Schuitema AR, Van Soelingen D, Verstynen CP, Bik EM, Thole JE, et al. Specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 1204-1213.
- [14] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*: a case series and review of the literature. *Am J Orthop*. 1998; 27: 219-227.
- [15] Krappel FA, Harland U. Failure of osteosynthesis and prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis* following a subtrochanteric fracture; a case report and review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 120: 470-472.
- [16] Hugate R, Pellegrini VD. Reactivation of ancient tuberculous arthritis of the hip following total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84-A: 101-105.
- [17] Al-Shaiikh R, Goodman SB. Delayed-onset *Mycobacterium tuberculosis* infection with staphylococcal superinfection after total knee replacement. *Am J Orthop*. 2003; 32: 302-305.
- [18] Fernández-Valencia JA, García S, Riba J. Presumptive infection of a total hip prosthesis by *Mycobacterium tuberculosis*; a case report. *Acta Orthop Belg*. 2003; 69: 193-196.
- [19] Marmor M, Parnes N, Dekel S. Tuberculosis infection complicating total knee arthroplasty; report of 3 cases and review of the literature. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 397-400.
- [20] Kaya M, Nagoya S, Yamashita T, Niino N, Fujita M. Peri-prosthetic tuberculous infection of the hip in a patient with no previous history of tuberculosis. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 394-395. doi: 10.1302/0301-620X.88B3.17006.
- [21] Khater FJ, Samnani IQ, Mehta JB, Moorman JP, Myers JW. Prosthetic joint infection by *Mycobacterium tuberculosis*: an unusual case report with literature review. *South Med J*. 2007; 100: 66-69. doi: 10.1097/01.smj.0000232972.50186.4c.
- [22] Kadakia AP, Williams R, Langkamer VG. Tuberculous infection in a total knee replacement performed for medial tibial plateau fracture; a case report. *Acta Orthop Belg*. 2007; 73: 661-664.
- [23] Wang PH, Shih KS, Tsai CC, Wang HC. Pulmonary tuberculosis with delayed tuberculosis infection of total knee arthroplasty. *J Formos Med Assoc*. 2007; 106: 82-85. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60221-7.
- [24] Shanbhag V, Kotwal R, Gaitonde A, Singhal K. Total hip replacement infected with *Mycobacterium tuberculosis*. A case report with review of literature. *Acta Orthop Belg*. 2007; 73: 268-274.
- [25] Marschall J, Evison JM, Droz S, Studer UC, Zimmerli S. Disseminated tuberculosis following total knee arthroplasty in an HIV patient. *Infection*. 2008; 36: 274-278. doi: 10.1007/s15010-007-7011-1.
- [26] de Haan J, Vreeling AWJ, van Hellemond GG. Reactivation of ancient joint tuberculosis of the knee following total knee arthroplasty after 61 years; a case report. *Knee*. 2008; 15: 336-338. doi: 10.1016/j.knee.2008.03.004.
- [27] Maricevic A, Dogas Z, Goic-Barisić I, Barisić I. Reactivation of tuberculosis after total hip replacement — 58 years after primary infection. *Wien Klin Wochenschr*. 2008; 120: 642-643. doi: 10.1007/s00508-008-1006-5.
- [28] Lee HJ, Kim KW, Kim KS, Ryu SH, Ha YC. Primary musculoskeletal mycobacterium infection with large cystic masses after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 374.e1-e3. doi: 10.1016/j.arth.2012.05.009.
- [29] Neogi DS, Kumar A, Yadav CS, Singh S. Delayed periprosthetic tuberculosis after total knee replacement; is conservative treatment possible? *Acta Orthop Belg*. 2009; 75: 136-140.
- [30] Upton A, Woodhouse A, Vaughan R, Newton S, Ellis-Pegler R. Evolution of central nervous system multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and late relapse of cryptic prosthetic hip joint tuberculosis; complications during treatment of disseminated isoniazid-resistant tuberculosis in an immunocompromised host. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 507-510. doi: 10.1128/JCM.01473-08.
- [31] Uppal S, Garg R. Tubercular infection presenting as sinus over ankle joint after knee replacement surgery. *J Glob Infect Dis*. 2010; 2: 71-72. doi: 10.4103/0974-777X.52527.
- [32] Cansü E, Erdogan F, Ulusam AO. Incision infection with *Mycobacterium tuberculosis* after total hip arthroplasty without any primary tuberculosis focus. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 505.e1-e3. doi: 10.1016/j.arth.2009.11.025.
- [33] Lee CL, Wei YS, Ho YJ, Lee CH. Postoperative mycobacterium tuberculosis infection after total knee arthroplasty. *Knee*. 2009; 16: 87-89. doi: 10.1016/j.knee.2008.09.006.
- [34] De Nardo P, Corpolongo A, Conte A, Gentilotti E, Narciso P. Total hip replacement infected with *Mycobacterium tuberculosis* complicated by Addison disease and psoas muscle abscess; a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6: 3. doi: 10.1186/1752-1947-6-3.
- [35] Walczak P, Rapała K, Nowak-Misiak M, Pykało R, Truszczyńska A. Recurrence of tuberculosis after hip replacement 58 years after primary infection. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2012; 14: 189-196. doi: 10.5604/15093492.992304.
- [36] Klein GR, Jacqueline GM. Prosthetic knee infection in the young immigrant patient — do not forget tuberculosis! *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1414.e1-e4. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.020.
- [37] Tekin Koruk S, Sipahioğlu S, Calisir C. Periprosthetic tuberculosis of the knee joint treated with antituberculosis drugs; a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013; 47: 440-443.
- [38] Harwin SF, Banerjee S, Issa K, Kapadia BH, Pivec R, Khanuja HS, et al. Tubercular prosthetic knee joint infection. *Orthopedics*. 2013; 36: e1464-e1469. doi: 10.3928/01477447-20131021-35.
- [39] Pérez-Jorge C, Valdazo-Rojas M, Blanco-García A, Esteban-Moreno J. *Mycobacterium tuberculosis* as cause of therapeutic failure in prosthetic joint infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 204-205. doi: 10.1016/j.eimc.2013.04.022.
- [40] Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Finocchio GC, Ronca A, Riccio G. Prosthetic joint infections due to *Mycobacterium tuberculosis*; a report of 5 cases. *Int J Surg Case Rep*. 2013; 4: 178-181. doi: 10.1016/j.ijscr.2012.11.011.
- [41] Egües Dubuc C, Uriarte Ecenarro M, Errazquin Aguirre N, Belzungui Otano J. Prosthesis infection by *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with rheumatoid arthritis; a case report and literature review. *Reumatol Clin*. 2014; 10: 347-349. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.003.
- [42] Mahale YJ, Aga N. Implant-associated mycobacterium tuberculosis infection following surgical management of fractures: a retrospective observational study. *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 1279-1283. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.35227.
- [43] Veloci S, Mencarini J, Lagi F, Beltrami G, Campanacci DA, Bartoloni A, et al. Tubercular prosthetic joint infection; two case reports and literature review. *Infection*. 2018; 46: 55-68. doi: 10.1007/s15010-017-1085-1.
- [44] World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1

问题 6: 哪种抗真菌药是热稳定的? 在真菌引起 PJI 所使用的骨水泥间隔器中, 这些药物的剂量应该是多少?

建议: 两性霉素 B(首选脂质体制剂)和伏立康唑是热稳定的抗真菌药, 其可以粉末形式存在, 并且可以在真菌 PJI 患者治疗期间加入 PMMA 水泥中用于制作间隔器。需要添加到间隔物中的抗真菌药的最佳剂量是未知的。然而, 在文献中, 两性霉素 B 的剂量范围为每 40 g 骨水泥 150~1 500 mg, 伏立康唑的剂量范围为每 40 g 骨水泥 200~1 000 mg。应考虑使用抗生素与抗真菌剂治疗/预防共存的真菌和细菌感染。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 92%; 不同意: 2%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

已知真菌在内植物和组织表面上形成生物膜, 具有抗真菌药耐受性。有关实现 MBEC 所需的抗真菌药浓度的数据是有限的。抗真菌剂的胃肠外/全身给药可以达到 MIC, 但不能达到 MBEC, 与大多数抗真菌-病原体相比, 其 MIC 高数十倍至数百倍。大多数情况下需要药物局部释放, 因为预计在清创后仍有一些生物膜碎片留在伤口中。最常用的局部释放载体是 PMMA 制成的间隔器。为了将足够的抗微生物药掺入达到所需的局部释放浓度, 抗微生物药必须是粉末制剂, 因为目前溶液制剂的药物浓度不足。棘球白素类抗真菌药(例如卡泊芬净和米卡芬净)可以粉末形式获得, 并且是水溶性的^[1], 但它们的热稳定性尚未确定, 并且从 PMMA 中释放的数据有限^[2]。5-氟胞嘧啶也有粉末形式, 但 5-氟胞嘧啶在加入 PMMA 时不能保持其生物活性^[3]。两性霉素 B 和伏立康唑可以粉末形式获得^[4-6]。两性霉素 B 是热稳定的, 伏立康唑在 PMMA 的聚合时间内的热降解有限^[7-9]。两者都有释放的数据, 并且当从抗真菌负载骨水泥中洗脱出来时仍有效^[6, 10, 11]。然而, 两性霉素 B 和伏立康唑都不是水溶性的^[12, 13]。

两性霉素 B 用脱氧胆酸盐作为溶剂配制。脂质体制剂也可以粉末形式获得, 并且用于增加 PMMA 中两性霉素 B 的释放, 比两性霉素 B 脱氧胆酸盐高一个数量级。已经发现, 每 40 g 水泥中有 800 mg 脂质体两性霉素 B (Ambisome®) 时, 可以最大限度地释放两性霉素 B, 并且不会引起过度的强度减弱^[10]。毒性研究发现会导致体外细胞损伤, 但体内浓度高达 1 000 μg/mL 时也不会出现组

织损伤^[14]。伏立康唑用环糊精作为溶剂配制^[15]。环糊精粉末是伏立康唑质量的 16 倍, 足够大的粉末体积会导致骨水泥强度变弱^[11]。每 40 g 骨水泥中 300 mg 伏立康唑, 可出现高浓度的释放, 但也会降低抗压强度, 低于 70 MPa ISO 5833 标准的强度, 以用于普通假体固定。当剂量增加到每 40 g 水泥 600 mg 时, 洗脱后抗压强度进一步减弱到约 20 MPa^[11]。对于制造间隔器, 需要对其结构完整性给予一定程度的关注, 并且在水泥内使用金属增强材料, 可以有助于最小化间隔器破裂的风险。

目前, 关于所需的局部组织水平, 所需 MBEC 暴露的持续时间, 以及从生物膜碎片中根除真菌所需的洗脱特征数据有限。选择和给予抗真菌药物时必须根据临床判断。除了可能产生抗真菌药物毒性之外, 还必须根据培养物敏感性和患者的用药史进行权衡。病例报告和回顾性病例研究, 与洗脱和生物力学数据, 以及特定于个别病例的临床因素一起考虑, 对进行用药决策是有价值的。彻底清创仍然是 PJI 管理的基础, 包括真菌 PJI。要实现局部组织水平目标和彻底清创, 将需要高质量的前瞻性临床试验来确定临床结果。

表 1-3-1 中提供了关于抗真菌骨水泥间隔器使用的研究和病例报告。在这些报告中, 两性霉素 B 和伏立康唑是间隔器中所使用的主要抗真菌药物, 两性霉素 B 的剂量范围为每 40 g 骨水泥 150~1 500 mg, 伏立康唑的剂量范围为每 40 g 骨水泥 200~1 000 mg。大多数报告在与彻底清创和全身抗真菌药物联合使用时获得临床成功, 但是有报道称即使在部分或所有间隔器中均未使用抗真菌药物, 也能达到可接受的结果^[16-18]。

表 1-3-1 关于使用抗真菌骨水泥间隔器的文献摘要

年份	作者	抗真菌药	用量(mg/40 g 骨水泥)	研究设计	随访时间(月)	无感染率(%)	感染菌
2018	Burgo ^[17]	伏立康唑和万古霉素	未提及	病例报告	24	1(100%)	针茅毛孢子菌
2017	Daniele ^[18]	伏立康唑	V-200	病例报告	0	0(0)	胀果孢霉
2016	Geng ^[15]	两性霉素 B +/- 万古霉素	A-200	8 例患者	35~78	7(87.5%)	6 例念珠菌属
2015	Wang ^[19]	两性霉素 B	A-100	5 例患者的回顾性研究	46	5(100%)	4 例念珠菌属和 1 例异常毕赤酵母

(续表)

年份	作者	抗真菌药	用量(mg/40 g 骨水泥)	研究设计	随访时间(月)	无感染率(%)	感染菌
2015	Ong ^[20]	两性霉素 B	A - 150	病例报告	24	1 (100%)	丝孢纲属
2015	MacLean ^[21]	两性霉素 B	A - 1500	病例报告	24	1(100%)	芽生菌属
2014	Skedros ^[22]	两性霉素 B	A - 500	病例报告	12	0(0)	光滑假丝酵母和黏质假丝酵母
2013	Reddy ^[23]	两性霉素 B	未提及	病例报告	24	1(100%)	热带假丝酵母
2013	Deelstra ^[24]	两性霉素 B 苯立康唑	A - 250 V - 1000	病例报告	72	1(100%)	白色念珠菌
2013	Ueng ^[25]	两性霉素 B±万古霉素	未提及	16 例患者的回顾性研究	41	8(50%)	白色念珠菌 9 例,副念珠菌 6 例,热带念珠菌 1 例
2012	Hwang ^[16]	** 无 ** 间隔器中有 2 g 万古霉素/不含抗真菌药	全身给药	30 例患者的回顾性研究	52	28(93%)	24 例念珠菌属
2012	Hall ^[26]	两性霉素 B	A - 150	病例报告	24	1(100%)	曲霉菌
2012	Denes ^[27]	伏立康唑	V - 300	病例报告	未提及	未提及	光滑假丝酵母
2011	Wu ^[28]	两性霉素 B	A - 1200	病例报告	12	1(100%)	白色念珠菌
2011	Gottesman-Yekutieli ^[29]	伊曲康唑	I - 250	病例报告	24	1(100%)	博伊迪
2009	Wilkins ^[30]	两性霉素 B	未提及	病例报告	36	1(100%)	根霉
2009	Azzam ^[14]	29 个间隔器中有 5 个加两性霉素 B	未提及	29 例患者的回顾性研究	45	9/19(47%) 更换假体	白色念珠菌 20 例;念珠菌 4 例;白色念珠菌+念珠菌 3 例;非念珠菌属 3 例
2004	Gaston ^[31]	两性霉素 B+万古霉素	未提及	病例报告	9	0(0)	光滑假丝酵母 截肢术
2002	Phelan ^[32]	氟康唑	F - 200	4 例患者的回顾性研究	60.5	1(25%)	念珠菌属
2001	Marra ^[33]	两性霉素 B	A - 187.5	病例报告	未提及	0(0)	白色念珠菌

(冯文俊/曹厚然·译 曾意荣·审校 彭慧明/翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Amphotericin B n.d. [cited 2018 Mar 2]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Datasheet/6/a9528dat.pdf>.
- [2] National Center for Biotechnology Information. Compound summary for CID 5280965. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280965>.
- [3] National Center for Biotechnology Information. Compound summary for CID 71616. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71616#section=NSC-Number>.
- [4] Merck & Co. Highlights of prescribing information. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/candidas/candidas_pi.pdf. Accessed March 2, 2018.
- [5] Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD. Delivery of antifungal agents using bioactive and nonbioactive bone cements. *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 1606 - 1615. doi: 10.1345/aph.1M143.
- [6] Silverberg D, Kodali P, Dipersio J, Czerwinski A, Borowski E. In vitro analysis of antifungal impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 228 - 231.
- [7] Lubkowski J, Błazejowski J, Czerwinski A, Borowski E. Thermal behaviour and stability of amphotericin B. *Thermochimica Acta*. 1989; 155: 29 - 37. doi: 10.1016/0040 - 6031(89)87133 - 3.
- [8] Hamilton-Miller JM. The effect of pH and of temperature on the stability and bioactivity of nystatin and amphotericin B. *J Pharm Pharmacol*. 1973; 25: 401 - 407.
- [9] Adams AIH, Gosmann G, Schneider PH, Bergold AM. LC stability studies of voriconazole and structural elucidation of its major degradation product. *Chromatographia*. 2009; 69: 115 - 122. doi: 10.1365/s10337 - 009 - 1082 - 3.
- [10] Cunningham B, McLaren AC, Pauken C, McLemore R. Liposomal formulation increases local delivery of amphotericin from bone cement: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2671 - 2676. doi: 10.1007/s11999 - 012 - 2317 - 4.
- [11] Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R. Voriconazole is delivered from antifungal-loaded bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 195 - 200. doi: 10.1007/s11999 - 012 - 2463 - 8.
- [12] Roberts J, Bingham J, McLaren AC, McLemore R. Liposomal formulation decreases toxicity of amphotericin b in vitro and in vivo. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2262 - 2269. doi: 10.1007/s11999 - 015 - 4232 - y.
- [13] VFEND[®] (voriconazole) for Oral Suspension n.d. Available from: <file:///C:/Users/amcla/Zotero/storage/U7UPQNX8/ShowLabeling.html>
- [14] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 Suppl 6: 142 - 149. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.
- [15] Geng L, Xu M, Yu L, Li J, Zhou Y, Wang Y, et al. Risk factors and the clinical and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a retrospective analysis of eight cases. *Exp Ther Med*. 2016; 12: 991 - 999. doi: 10.3892/etm.2016.3353.
- [16] Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, et al. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94: 656 - 659. doi: 10.

- 1302/0301-620X.94B5.28125.
- [17] Burgo FJ, Mengelle DE, Abraham A, Kremer G, Autorino CM. Periprosthetic fungal infection of a hip caused by *Trichosporon inkin*. *Arthroplasty Today*. 2018; 4: 24-26. doi: 10.1016/j.artd.2017.05.005.
- [18] Daniele L, Le M, Parr AF, Brown LM. *Scedosporium prolificans* septic arthritis and osteomyelitis of the hip joints in an immunocompetent patient: a case report and literature review. *Case Rep Orthop*. 2017; 2017: 3809732. doi: 10.1155/2017/3809732.
- [19] Wang QJ, Shen H, Zhang XL, Jiang Y, Wang Q, Chen YS, et al. Staged reimplantation for the treatment of fungal peri-prosthetic joint infection following primary total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101: 151-156. doi: 10.1016/j.otsr.2014.11.014.
- [20] Ong DC, Khan R, Gollledge C, Carey Smith R. Case report: Eumycetoma and mycotic arthritis of the knee caused by *Arthrographis kalrae*. *J Orthop*. 2015; 12: S140-S144. doi: 10.1016/j.jor.2013.12.004.
- [21] MacLean IS, Day SR, Moore CC, Browne JA. Blastomycosis infection of the knee treated with staged total knee arthroplasty. *Knee*. 2015; 22: 669-671. doi: 10.1016/j.knee.2015.03.003.
- [22] Skedros JG, Keenan KE, Updike WS, Oliver MR. Failed reverse total shoulder arthroplasty caused by recurrent *Candida glabrata* infection with prior *Serratia marcescens* coinfection. *Case Rep Infect Dis*. 2014; 2014: 142428. doi: 10.1155/2014/142428.
- [23] Reddy KJ, Shah JD, Kale RV, Reddy TJ. Fungal prosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Indian J Orthop*. 2013; 47: 526-529. doi: 10.4103/0019-5413.118213.
- [24] Deelstra JJ, Neut D, Jutte PC. Successful treatment of *Candida albicans*-infected total hip prosthesis with staged procedure using an antifungal-loaded cement spacer. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 374.e5-e8. doi: 10.1016/j.arth.2012.04.034.
- [25] Ueng SW, Lee CY, Hu C, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection?; *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3002-3009. doi: 10.1007/s11999-013-3007-6.
- [26] Hall GL, Villanueva-Siles E, Borzykowski RM, Gruson KI, Dorfman HD, Geller DS. *Aspergillus* osteomyelitis of the proximal humerus; a case report. *Skeletal Radiol*. 2012; 41: 1021-1025. doi: 10.1007/s00256-012-1401-x.
- [27] Denes E, Fiorenza F, Saint-Marcoux F, Megherbi M, Dupon M, Weinbreck P. Voriconazole stability in cement spacers. *Med Mal Infect*. 2012; 42: 567-568. doi: 10.1016/j.medmal.2012.07.007.
- [28] Wu MH, Hsu KY. Candidal arthritis in revision knee arthroplasty successfully treated with sequential parenteral-oral fluconazole and amphotericin B-loaded cement spacer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 273-276. doi: 10.1007/s00167-010-1211-4.
- [29] Gottesman-Yekutieli T, Shwartz O, Edelman A, Hendel D, Dan M. *Pseudallescheria boydii* infection of a prosthetic hip joint — an uncommon infection in a rare location. *Am J Med Sci*. 2011; 342: 250-253. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31821f9691.
- [30] Wilkins RM, Hahn DB, Blum R. Bread mold osteomyelitis in the femur. *Orthopedics*. 2009; 32: 362.
- [31] Gaston G, Ogden J. *Candida glabrata* periprosthetic infection; a case report and literature review. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 927-930.
- [32] Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection; a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- [33] Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg*. 2001; 44: 383-386.

3.2 多学科问题

Chun Hoy Yan, Viktor Voloshin, Carla Renata Arciola, Sankaranarayanan Arumugam Sarvanan, Oshkukov Sergei, Davide Campoccia, Lucio Montanaro

问题 1: 是否应将 PJI 病例转诊到区域中心,以改善治疗结果并降低费用?

建议: 是的。为了更好的结果和更高的效率。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 92%;反对: 6%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

与初次病例或无菌性翻修相比,PJI显著提高了医院和医生资源的利用率^[1]。有证据表明,相较于在非专业化中心进行的手术,在专业化中心进行的初次 TJA 的并发症和再手术率更低^[2]。这一经验应外推至治疗 PJI。有理由认为,对于 PJI 患者的治疗,在三级医疗中心可以提供由多学科团队组成的医疗队伍^[3]。这是很重要的,因为管理 PJI 患者通常需要医疗团队(如传染病专家、药剂师、整形外科医生、康复专家等)进行合作。已经证明,多学科团队使用完善的方案工作可以在包括 PJI 患者在内的复杂患者群体管理中取得良好的结果^[4]。此外,与在其他类型医院进行治疗的患者相比,主要在关节置换中心进行治疗的感染性 TKA 可能有更好的临床结果^[5]。

当治疗先前失败的 PJI 病例时,接受后续治疗的地点可能更加重要。最近的一项研究评估了感染性 TKA 治疗

失败后,截肢和关节融合术的发生率、相关因素和病死率^[6]。结果表明,推荐关节置换手术量大的中心可能是降低挽救性手术风险的一种方法。

与我们的建议一致,目前转诊到三级中心治疗 PJI 的人数已经增加^[7]。这些病例也可能为接收机构带来经济激励^[7]。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 1746-1751. doi: 10.2106/JBJS.D.02937.
- [2] Bannister G, Ahmed M, Bannister M, Bray R, Dillon P, Eastaugh-Waring S. Early complications of total hip and knee replacement; a comparison of outcomes in a regional orthopaedic hospital and two independent treatment centres. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010; 92: 610-614. doi: 10.1308/003588410X12699663904312.
- [3] Yan CH, Arciola CR, Soriano A, Levin LS, Bauer TW, Parvizi J. Team approach: the management of infection after total knee replacement. *JBJS Rev*. 2018; 6: e9. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00058.
- [4] Ibrahim MS, Raja S, Khan MA, Haddad FS. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement;

- a minimum five-year follow-up study. *Bone Joint J.* 2014; 96 - B: 1312 - 1318. doi: 10.1302/0301 - 620X.96B10.32875.
- [5] Nakano N, Matsumoto T, Ishida K, Tsumura N, Muratsu H, Hiranaka T, et al. Factors influencing the outcome of deep infection following total knee arthroplasty. *Knee.* 2015; 22: 328 - 332. doi: 10.1016/j.knee.2015.04.005.
- [6] Son MS, Lau E, Parvizi J, Mont MA, Bozic KJ, Kurtz S. what are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 2905 - 2913. doi: 10.1007/s11999 - 017 - 5285 - x.
- [7] Waddell BS, Briski DC, Meyer MS, Ochsner JL, Chimento GF. Financial analysis of treating periprosthetic joint infections at a tertiary referral center. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 952 - 956. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.043.

Christopher E. Pelt, Rashid Tikhilov, Claudio Diaz-Ledezma, Laura Certain, Michael B. Anderson

问题 2: 在骨科感染的手术治疗过程中,哪些术中发现需要与传染病(infectious disease, ID)专家沟通?

建议: 必须将有助于诊断 PJI 的术中发现传达给 ID 专家。存在窦道(主要诊断标准)或任何其他有价值的客观数据,如细胞计数、中性粒细胞分类百分比、冰冻切片,以及现场的诊断测试结果,如白细胞酯酶和 α -防御素侧向层析装置检测,需要与 ID 专家沟通。感染程度、软组织和骨骼的受累情况、任何保留的内植物,以及在骨水泥间隔物中使用的抗生素种类和剂量也是有用的信息,应在手术报告中详细说明,以便与 ID 专家沟通。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 90%;反对: 6%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在本综述中,可在手术过程中获得并可能影响外科医生或传染病专家决策的信息或数据分为两组: 外科医生发现或观察的信息,以及术中检查。下面的建议假定外科医生已经记录/传达了所执行的具体手术(例如,保留假体清创术、关节切除成形术、二期翻修第一次手术)以及未来手术的任何计划。

外科医生观察的信息是支持建议中证据最少的领域。尽管外科医生术中所观察到的情况同时依赖于传染病专家判断可能是一些合理的信息,同时影响着外科医生和传染病专家做出判断。然而,这些发现的客观性和标准性是高度可变的。先前的一项研究比较了骨科医生的临床敏锐度及诊断 PJI 时进一步的高级测试,发现术中视觉检查和组织病理学的增加提高了外科医生术前诊断的准确性,尽管没有对术中视觉检查的离散性或客观定义进行描述^[1]。

存在窦道是 PJI 的主要诊断标准之一,可以在手术过程中确认,并应传达给 ID 专家^[2]。存在脓液是一项视觉发现,一直被认为是提示感染的重要术中发现^[3],并被 MSIS 工作组作为感染定义的次要标准加以支持^[4]。由于担心脓液发现的主观性和其他导致关节液浑浊的原因(包括金属沉着病和腐蚀)中存在的令人困惑的发现,ICM 在修订 MSIS 标准时将脓液从次要诊断标准中删除。Alijanipour 等^[5]在他们的研究中评估了脓液是否是感染的可靠标志物,发现其敏感性、特异性、阳性和阴性预测值分别为 0.82、0.32、0.91 和 0.17。他们指出,脓液与较高的培养阳性率无关,但与较高的关节液 WBC 计数有关。

最近,Parvizi 等^[6]发表一篇题为《2018 年髌、膝关节假体周围感染定义: 基于证据和经过验证的标准》的文章建

立了一种诊断算法,强调了术中发现对 PJI 诊断起决定的作用。最近的标准包括了脓液作为次要标准。其他测试也使用预概率测试进行了评估,并分配了一个诊断分数。

由于 PJI 的诊断通常依赖于检查的组合完成,因此与 PJI 诊断相关的术中发现必须与 ID 专家沟通。例如,术中应确认是否存在窦道(主要诊断标准),并告知 ID 专家。

其他的术中发现也可能提供关于关节状况和影响治疗的信息,包括软组织及骨骼的质量或情况、内植物稳定性以及移除或保留的内植物数量或类型。根据这些发现, ID 专家可能会改变抗生素治疗的疗程和持续时间。外科医生必须告知 ID 专家可能保留的任何内植物。尤其是后者会影响患者的治疗过程^[7-10]。

在手术过程中获得并应传达给 ID 专家的第二类数据,是术中检测的结果。如果进行了关节的术中穿刺和(或)分析了术中样本的冰冻切片,这些发现的结果也应传达给 ID 专家。这些结果可能会影响决策并帮助确认诊断。然而,这些测试的结果并不能立即记录在病历中,也不能记录在除外科医生报告以外的任何其他地方。术中冷冻组织病理检查就是这样一个检测。典型的工作流程需要在手术过程中将样本送至病理实验室,通常通过给手术室打电话通知结果,随后(有时几天后)会有正式的书面报告。鉴于这些发现对决策的潜在重要性及其对治疗的可能影响^[11-14],这项检查的结果应传达给 ID 顾问。除了传达组织学检查结果外,重要的是记录留取标本的解剖区域。同样,送检培养的组织样本应清楚地贴上标签,以便 ID 专家能够清楚发现具体病原体(例如,表层或深层、骨或滑膜)。

其他的术中检测可能对 PJI 的诊断和治疗决策有价值,其结果也应提供给 ID 顾问。Buttaro 等^[15]报道关节液 C 反应蛋白(synovial C - reactive protein, SCRP)与冷冻切

片具有类似的诊断价值。Saleh 等^[16]证实了这一点,他报道了 SCRP 的高诊断价值,也证明了白细胞酯酶(leukocyte esterase, LE)、IL-6、白细胞介素-1 β 、 α -防御素和白细胞介素-17 生物标志物的诊断价值。考虑到文献中类似的研究结果以及相对便宜和快速现场(point of care, POC)得到结果, Saleh 等^[16]建议在 PJI 诊断有疑问时,将 LE 检测作为一线评估方法。另一个 POC 检测包括 IL-6 侧流测试装置,这在 PJI 人群中显示了满意的结果。Kasperek 等^[17]对 α -防御素的 POC 侧流试验进行了报道,并指出尽管它缺乏实验室 α -防御素测试的准确性,但它与冰冻切片是类似的。然而,他们注意到,在涉及金属沉着病的情况下的,它的用途有限,并进一步建议其不能单独用于排除 PJI^[17]。最近的一篇综述进一步佐证了这些发现,作者建议在用于术中诊断 PJI 时,解释侧流 α -防御素试验结果必须小心^[18]。随着新的 POC 测试的发展,或现有的测试得到改进,外科医师的术中决策与这些 POC 生物标志物分析相结合,可能会加强成人重建患者的护理,尤其是在关节翻修术中。

(邵宏翊·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Petti CA, Stoddard GJ, Sande MA, Samore MH, Simmon KE, Hofmann A. The suspected infected prosthetic joint: clinical acumen and added value of laboratory investigations. *PLOS One*. 2015; 10: e0131609. doi: 10.1371/journal.pone.0131609.
- [2] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1 - e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [3] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1869 - 1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
- [4] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992 - 2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [5] Alijanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1403 - 1406. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.005.
- [6] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309 - 1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [7] Tremblay S, Lau TT, Ensom MH. Addition of rifampin to vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections; what is the evidence? *Ann Pharmacother*. 2013; 47: 1045 - 1054. doi: 10.1345/aph.1R726.
- [8] Marschall J, Lane MA, Beckmann SE, Polgreen PM, Babcock HM. Current management of prosthetic joint infections in adults: results of an Emerging Infections Network survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41: 272 - 277. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.023.
- [9] Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2017; 125: 353 - 364. doi: 10.1111/apm.12687.
- [10] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA*. 1998; 279: 1537 - 1541.
- [11] Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 591 - 597. doi: 10.1136/jcp.2005.027458.
- [12] Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 1700 - 1711. doi: 10.2106/JBJS.J.00756.
- [13] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 1807 - 1813.
- [14] Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 1553 - 1558.
- [15] Buttaro MA, Martorell G, Quinteros M, Comba F, Zanotti G, Piccaluga F. Intraoperative synovial C-reactive protein is as useful as frozen section to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 3876 - 3881. doi: 10.1007/s11999-015-4340-8.
- [16] Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MBP, Klika AK, Barsoum WK, Rueda CAH. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25: 763 - 772. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00548.
- [17] Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Faschingbauer M, Hahne J, Dominkus M. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2871 - 2874. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.033.
- [18] Suen K, Keeka M, Ailabouni R, Tran P. Synovasure "quick test" is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 66 - 72. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0630.R1.

Ari-Pekka Puhto, Samuel Parra Aguilera, Claudio Diaz-Ledezma

问题 3: 应采用什么样的生活质量(quality of life, QOL)指标确定 PJI 治疗的功能结果?

建议: 目前,还没有特定用于确定 PJI 结果的 QOL 指标。然而,在确定任何关节成形术相关手术的结果时,目前的建议是同时使用总体幸福感/QOL 指标,即患者报告结果的测量信息系统(Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS)总体-10、健康状况问卷短表 36(Short Form 36, SF-36)、退伍军人 RAND 6 项健康调查(Veterans RAND 6-Item Health Survey, VR-12)、欧洲 QOL 五维量表(EuroQol five-dimensional, EQ-5D),以及关节/疾病特异性,即西安大略麦马斯特骨关节炎指数(Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index, WOMAC)、髋关节残疾和骨关节炎结果评分(Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS Jr)或膝关节损伤和骨关节炎结果评分(Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS Jr)患者报告结果指标。补充的信息,如外科医生报告的结果指标,特定活动评分和满意度调查可能会有所帮助。然而,对于因 PJI 治疗的患者,理想的组合尚未确定和验证。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 1%; 弃权: 3%。全体一致,强烈共识。

阐释

TJA 后最严重的并发症之一是 PJI^[1]。感染可以以多种形式出现,其治疗也是多变的(包括清创术、保留假体并应用抗生素、一期翻修术、二期翻修术、关节切除成形术、关节融合术或截肢术)。无论采用何种治疗方法,治疗的目标都是改善患者整体和局部关节的健康状况。结果指标提供了这些领域的测量方法,以评估干预的有效性^[2]。然而,目前还没有特定的生活质量评估工具来评估 PJI 患者。在开发出这样一种工具之前,问题变为应该采用现有的哪些指标来衡量这一特殊患者群体的功能结果。

在文献回顾后,确定了 26 项从 1997~2017 年的研究,这些研究涉及 PJI 治疗中的功能结果(表 1-3-2)。最常用的结果测量方法是 WOMAC(13 项研究)、SF-36(10 项研究)和 SF-12(10 项研究)。总的来说,73.1%(19/26)的研究同时报告了整体健康指标和关节或疾病特异性指标。没有研究将一种结果指标与另一种进行比较,因为并不存在 TJA/PJI 结果指标的金标准^[2]。与无菌性翻修相比,感染性翻修倾向于更差的功能结果^[3,4],但在心理、情感或满意度方面的差异是矛盾的^[3-6]。

由于目前还没有文献或共识专门讨论感染应采用哪

些结果指标进行测量,因此这些建议一般是从 TJA 中推断出来的。最近举行了会议,以解决总体上 TJA 结果指标报告的异质性。第一次是 2015 年由 AAHKS 召开的 TJA 患者报告结果会议^[7]。该小组建议,除了 KOOS Jr 和 HOOS Jr 用于特定疾病的健康外,还应使用 PROMIS 10 或 VR-12 量表来评估一般健康状况。之所以选择这些工具,是因为它们已经过验证,并且包含数量最少的问题^[7-9]。国际健康结果测量联合会(International Consortium for Health Outcome Measurements, ICHOM)以及国际关节置换术注册协会(International Society of Arthroplasty Registries, ISAR)也紧随其后。为了评估 TJA 后的结果,双方都认可了一种多项的策略,包括:① 一般健康/QOL 评分。② 器官特异性评分。③ 满意度问题^[10-12]。

综上所述,PJI 人群中记录 QOL 的结果指标应该在关节成形术中类似。没有证据表明哪种特定的结果指标在 PJI 患者中优于其他方法,因为这些方法都没有经过具体验证。以往会议的指南和共识文献支持至少在关节/疾病特定量表外,还应使用全身健康量表,但并没有特别推荐 PJI 患者的特定量表。还应考虑使用辅助工具,如满意度调查问卷。

表 1-3-2 使用结果指标的 PJI 治疗研究总结

作者	年份	结果指标	研究设计	治疗方法
Younger ^[13]	1997	SF-36, HHS, 满意度问卷	回顾性	二期翻修术
Hsieh ^[14]	2004	WOMAC, HHS	前瞻性	二期翻修术
Wang ^[4]	2004	SF-12, KSS	前瞻性	膝关节,二期翻修术
Meek ^[15]	2004	SF-12, WOMAC, Oxford, 患者满意度	回顾性	膝关节 间隔物
Klinger ^[16]	2006	SF-36, KOOS Jr	回顾性	膝关节,融合术
Masri ^[17]	2007	WOMAC, HHS	回顾性	二期翻修术
Scharfenberger ^[18]	2007	SF-36, WOMAC, HHS	回顾性	髋关节,二期翻修术
Parvizi ^[1]	2008	SF-36	回顾性	二期翻修术
Cahill ^[5]	2008	SF-36, WOMAC, 满意度问卷	前瞻性	髋关节,膝关节
Biring ^[19]	2009	SF-12, WOMAC, UCLA Activity Scale, Oxford 12, 满意度问卷	回顾性	髋关节,二期翻修术
Romanó ^[6]	2010	SF-12, WOMAC, HHS	前瞻性	髋关节,二期翻修术
Boettner ^[3]	2011	SF-36, HHS	回顾性	髋关节
Leung ^[20]	2011	SF-12, WOMAC, UCLA Activity Scale, Oxford, 满意度问卷	回顾性	髋关节,二期翻修术
Kappler ^[21]	2012	SF-12, WOMAC	回顾性	二期翻修术
van Diemen ^[22]	2013	HOOS Jr, mHHS	回顾性	髋关节
Sabry ^[23]	2013	SF-12, mHHS	回顾性	二期翻修术
Aboltins ^[24]	2013	HHS, SF-12	前瞻性	髋关节,病例对照
Barbarić ^[25]	2014	SF-36, WOMAC, COOP/WONCA, FES-I	回顾性	二期翻修术

(续表)

作者	年份	结果指标	研究设计	治疗方法
Helwig ^[26]	2014	SF-12	回顾性	髋关节, 膝关节
Helito ^[27]	2015	SF-36	回顾性	膝关节, 截肢术
Nuñez ^[28]	2015	SF-36, WOMAC	前瞻性	膝关节, 保留假体清创术
Röhner ^[29]	2015	KOOS Jr, SF-36, WOMAC, KSS, Lysholm	回顾性	膝关节, 融合术
Aboltins ^[30]	2016	SF-12	前瞻性	髋关节, 保留假体清创术
Grammatopoulos ^[31]	2017	OHS	回顾性	髋关节, 保留假体清创术
Poulsen ^[32]	2018	EQ-5D, OHS	回顾性	髋关节, 二期翻修术
Beaupre ^[33]	2017	WOMAC, RAND 36	回顾性	髋关节 间隔物

注: SF36, Short Form 36, 健康状况问卷量表 36; HHS, Harris Hip Score, Harris 髋关节评分; WOMAC, Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index, 西安大略麦克马斯特骨关节炎指数; SF12, Short Form 12, 健康状况问卷量表 12; KSS, Knee Society Score, 膝关节协会评分; UCLA Activity Score, University of California Los Angeles Activity Score, 加州大学洛杉矶分校活动分数; HOOS, Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score, 髋关节残疾和骨关节炎结果评分; Mhhs, Modified Harris Hip Score, 改良 Harris 髋关节评分; COOP/WONCA, Dartmouth Primary Care Cooperative Research Network/World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associates of General Practitioners/Family Physicians, 达特默斯初级保健合作研究网/国立大学, 研究院和全科医师/家庭医生学术协会世界组织; FES-1, Falls Efficacy Scale - International, 跌倒效能量表-国际版; KOOS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, 膝关节损伤和骨关节炎结果评分; Lysholm, Lysholm Knee Score Scale, Lysholm 膝关节评分量表; OHS, Oxford Hip Score, 牛津髋关节评分; EQ-5D, EuroQol five-dimensional, 欧洲生活质量五维问卷; RAND, Research and Development Corp, 研究与开发公司。

(邵宏翔·译 翁习生·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Ghanem E, Azzam K, Davis E, Jaber F, Hozack W. Periprosthetic infection: are current treatment strategies adequate? *Acta Orthop Belg.* 2008; 74: 793-800.
- [2] Halawi MJ. Outcome measures in total joint arthroplasty: current status, challenges, and future directions. *Orthopedics.* 2015; 38: e685-e689. doi: 10.3928/01477447-20150804-55.
- [3] Boettner F, Cross MB, Nam D, Kluthe T, Schulte M, Goetze C. Functional and emotional results differ after aseptic vs septic revision hip arthroplasty. *HSS J.* 2011; 7: 235-238. doi: 10.1007/s11420-011-9211-6.
- [4] Wang CJ, Hsieh MC, Huang TW, Wang JW, Chen HS, Liu CY. Clinical outcome and patient satisfaction in aseptic and septic revision total knee arthroplasty. *Knee.* 2004; 11: 45-49. doi: 10.1016/S0968-0160(02)00094-7.
- [5] Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2008; 16: 58-65. doi: 10.1177/230949900801600115.
- [6] Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Meani E. Septic versus aseptic hip revision: how different? *J Orthop Traumatol.* 2010; 11: 167-174. doi: 10.1007/s10195-010-0106-y.
- [7] Patient-reported outcomes summit for total joint arthroplasty report. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1860-1862. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.003.
- [8] Lyman S, Lee YY, Franklin PD, Li W, Mayman DJ, Padgett DE. Validation of the HOOS, Jr: a short-form hip replacement survey. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1472-1482. doi: 10.1007/s11999-016-4718-2.
- [9] Lyman S, Lee YY, Franklin PD, Li W, Cross MB, Padgett DE. Validation of the KOOS, Jr: a short-form knee arthroplasty outcomes survey. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1461-1471. doi: 10.1007/s11999-016-4719-1.
- [10] International Consortium for Health Outcomes Measurement. Hip & Knee Osteoarthritis. <http://www.ichom.org/medical-conditions/hip-knee-osteoarthritis/>. Accessed July 18, 2018.
- [11] Rolfson O, Bohm E, Franklin P, Lyman S, Denissen G, Dawson J, et al. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries report of the patient-reported outcome measures working group of the international society of arthroplasty registries part II. Recommendations for selection, administration, and analysis. *Acta Orthop.* 2016; 87 Suppl 1: 9-23. doi: 10.1080/17453674.2016.1181816.
- [12] Rolfson O, Eresian Chenok K, Bohm E, Lübbecke A, Denissen G, Dunn J, et al. Patient-reported outcome measures in arthroplasty registries. *Acta Orthop.* 2016; 87 Suppl 1: 3-8. doi: 10.1080/17453674.2016.1181815.
- [13] Younger AS, Duncan CP, Masri BA, McGraw RW. The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip. *J Arthroplasty.* 1997; 12: 615-623.
- [14] Hsieh PH, Chen LH, Chen CH, Lee MS, Yang WE, Shih CH. Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer. *J Trauma.* 2004; 56: 1247-1252.
- [15] Meek RM, Dunlop D, Garbuz DS, McGraw R, Greidanus NV, Masri BA. Patient satisfaction and functional status after aseptic versus septic revision total knee arthroplasty using the PROSTALAC articulating spacer. *J Arthroplasty.* 2004; 19: 874-879.
- [16] Klinger HM, Spahn G, Schultz W, Baums MH. Arthrodesis of the knee after failed infected total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006; 14: 447-453. doi: 10.1007/s00167-005-0664-3.
- [17] Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus NV, Garbuz DS, Duncan CP. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 72-78. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.156.
- [18] Scharfenberger A, Clark M, Lavoie G, O'Connor G, Masson E, Beaupre LA. Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. Part 2: Health-related quality of life and function with the PROSTALAC implant in situ. *Can J Surg.* 2007; 50: 29-33.
- [19] Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10-to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91: 1431-1437. doi: 10.1302/0301-620X.91B11.22026.
- [20] Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1009-1015. doi: 10.1007/s11999-010-1725-6.
- [21] Kappler C, Abdulazim A, Kemmerer M, Walter G, Hoffmann R. [Deep infection after treatment of proximal femur fractures - results and assessment of life quality]. *Z Orthop Unfall.* 2012; 150: 67-74. doi: 10.1055/s-0031-1280262.
- [22] van Diemen MPJ, Colen S, Dalemans AAR, Stuyck J, Mulier M. Two-stage revision of an infected total hip arthroplasty: a follow-up of 136 patients. *Hip Int.* 2013; 23: 445-450. doi: 10.5301/hipint.5000049.
- [23] Sabry FY, Szubski CR, Stefancin JJ, Klika AK, Higuera CA, Barsoum WK. Comparison of complications associated with commercially available and custom-made articulating spacers in two-stage total hip arthroplasty revision. *Curr Orthop Pract.* 2013; 24: 406-413. doi: 10.1097/BCO.0b013e318297c3fb.
- [24] Aboltins C, Dowsey MM, Peel T, Lim WK, Parikh S, Stanley P, et al. Early prosthetic hip joint infection treated with debridement, prosthesis retention and biofilm-active antibiotics: functional outcomes, quality of life and complications. *Intern Med J.* 2013; 43: 810-815. doi: 10.1111/imj.12174.
- [25] Barbarić K, Aljinović A, Dubravčić ID, Delimar D, Bicančić G. Patient satisfaction after revision hip arthroplasty or resection hip

- arthroplasty due to periprosthetic infection. *Coll Antropol*. 2014; 38: 605 - 610.
- [26] Helwig P, Morlock J, Oberst M, Hauschild O, Hübner J, Borde J, et al. Periprosthetic joint infection — effect on quality of life. *Int Orthop*. 2014; 38: 1077 - 1081. doi: 10.1007/s00264-013-2265-y.
- [27] Helito CP, de Brito AT, Gobbi RG, Demange MK, Tirico LE, Pecora JR, et al. Evaluation of quality of life and walking ability among amputated patients and those who refused to undergo amputation following infection of total knee arthroplasty: small case series, evaluation of quality of life and walking ability among amputated patients and those who refused to undergo amputation following infection of total knee arthroplasty: Small case series. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39: 463 - 469. doi: 10.1177/0309364614543548.
- [28] Núñez M, Vilchez Cavazos F, Núñez Juárez E, Martínez-Pastor JC, Maculé Beneyto F, Suso S, et al. Measuring outcomes: pain and quality of life 48 months after acute postoperative total knee prosthetic joint infection. *Pain Pract*. 2015; 15: 610 - 617. doi: 10.1111/papr.12214.
- [29] Röhner E, Windisch C, Nuetzmann K, Rau M, Arnhold M, Matziolis G. Unsatisfactory outcome of arthrodesis performed after septic failure of revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 298 - 301. doi: 10.2106/JBJS.N.00834.
- [30] Aboltins C, Dowsey M, Peel T, Lim WK, Choong P. Good quality of life outcomes after treatment of prosthetic joint infection with debridement and prosthesis retention. *J Orthop Res*. 2016; 34: 898 - 902. doi: 10.1002/jor.23089.
- [31] Grammatopoulos G, Bolduc M-E, Atkins BL, Kendrick BJL, McLardy-Smith P, Murray DW, et al. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a case-control study. *Bone Joint J*. 2017; 99 - B: 614 - 622. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0562.R2.
- [32] Poulsen NR, Mechlenburg I, Søballe K, Lange J. Patient-reported quality of life and hip function after 2-stage revision of chronic periprosthetic hip joint infection; a cross-sectional study. *Hip Int*. 2018; 28: 407 - 414. doi: 10.5301/hipint.5000584.
- [33] Beaupre LA, Stampe K, Masson E, O'Connor G, Clark M, Joffe AM, et al. Health-related quality of life with long-term retention of the prosthesis of antibiotic loaded acrylic cement system following infection resolution in low demand patients. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017; 25: 2309499017716257. doi: 10.1177/2309499017716257.



4 研究警告

Holger Rohde, Karan Goswami

问题 1: 关节中是否明确存在微生物组?

建议: 目前尚不清楚是否存在某些特定的微生物可以在原生的关节或关节置换术后的关节中定植且不导致感染。然而,鉴于从无菌性松动病例标本中复苏出的微生物(例如凝固酶阴性葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌等)具有无害的特性,我们可假设:某些微生物可长期定植于内植物表面,且可在临床感染症状与体征出现前长期存在。今后需要多中心、长期随访研究,来验证从无明显临床症状的关节内检测到微生物或微生物生态失调是否具有临床意义。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 80%;反对: 7%;弃权: 13%。绝对多数,强烈一致。

阐释

微生物组/微生物群是指定植于人体的微生物。众所周知,人体的一些部位(如肠道、皮肤、口腔)存在组成明显的微生物群落^[1,2]。越来越多的证据表明,某些特定的微生物组成成分可能与特定的临床特征有关,甚至可能会促进疾病的发展,但往往不会导致侵袭性疾病^[3]。

在大多数情况下,微生物组/微生物群被认为对宿主有益^[4,5]。这种共生微生物组存在于被认为是非无菌的人体器官或组织中。相比而言,在人体无菌部位(如关节)检测到共生细菌则被认为是由于人为因素引起的标本污染,或者是某些诱因(如免疫抑制或外来物植入)导致病变的证据。目前普遍认为,当从人体无菌腔隙中检测到单个或多个源自人类微生物组的物种时,倾向于认为存在单一或多种微生物感染而非微生物定植。因此,若能证明关节内存在生理性或非致病性细菌,则是对当前微生物学的开创性改变。

基于以上考虑,本问题中包括以下几个子问题: ① 关节中是否存在慢性微生物的定植,并且这种定植是否可以在没有外来内植物的情况下发生? ② 微生物形成慢性的关节定植是否可以不引起感染性病变或后遗症? ③ 如果以上两点成立,那么关节中有一种还是多种细菌定植? ④ 是否可以通过确定不同的定植模式来预测临床特征?

问题①: 毫无疑问,当有内植物存在时,关节内存在慢性持续的定植。事实上,这是来自皮肤且可形成生物膜的无害(低毒力)微生物所造成的感染的基本特征^[6]。关于原生关节在何种程度上也存在这些微生物群的资料相当有限。一些针对明显未感染个体关节液的微生物学研究为这一假设提供了支持性证据。此外,一些研究通过细菌培养或严格的分子技术从肩关节液中鉴定出细菌^[7-9]。

尽管一些取自没有感染证据患者的标本中培养出了痤疮丙酸杆菌,但在大多数研究中,仍然不清楚检测到痤疮丙酸杆菌是否确实代表关节内定植,亦或是由于皮肤清洁不足导致的皮肤菌群污染所致^[10]。此外,由于患者接受关节抽液都是出于某些医疗目的,因此尚不清楚在没有任何肩关节感染性病变证据的个体中是否也可以检测出细菌。

问题②: 内植物相关感染的特点就是慢性持续性的低度炎症过程。这一过程很可能是局部皮肤常驻菌群生物学特性的直接结果,这些微生物的生物学特性可支持它们持续存在于皮肤而又不诱导相关的炎症反应。这样一来,当关节内存在外来内植物时,病原体确实可通过隐蔽于宿主免疫系统之外的方式长期定植^[11,12]。一些研究对 PJI 病例或无菌性松动病例的假体进行研究,发现其中少数病例可从假体中明确检出细菌,但根据现行标准又未有感染征象(例如 CRP 升高、ESR 升高或 PMN 组织浸润)^[13-17]。然而,因为研究中是根据当前对 PJI 的定义将病例划分至无菌松动组,所以这些病例是否可真的被视为无症状定植仍存疑问。虽然内植物松动是否可能是感染的唯一表现仍有待商榷,但是可以明确的是,目前尚不清楚这些患者若未经治疗,是否会出现病情进展或发生 PJI^[18-20]。目前仍然尚无相关的研究设立了可用于检验慢性无症状内植物定植假设的对照组,这个对照组需要由完全无症状且内植物在位的患者组成。重要的是,未来更进一步的研究中(尤其是利用分子生物学技术的研究),需要实施严格的标本处理规范,严格应用无 DNA 的耗材和流程分析(如控制反应抑制剂)。

问题③和问题④: 这两个问题是基于上述讨论的内容。目前尚不清楚用“微生物组”描述原生关节或关节置换术后关节中的微生物是否恰当。然而,一些证据表明不

止一种微生物可能会在假体表面定植。最重要的是,在未来的研究中,需要利用二代测序/宏基因组测序技术或高级显微方法,阐明多种微生物定植的程度以及不同种属间协同作用的重要性^[21]。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16: 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- [2] Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol.* 2017; 15: 127. doi: 10.1186/s12915-017-0454-7.
- [3] Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ.* 2018; j5145. doi: 10.1136/bmj.j5145.
- [4] Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng W-I, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017; 9: eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651.
- [5] Mullineaux-Sanders C, Suez J, Elinav E, Frankel G. Sieving through gut models of colonization resistance. *Nat Microbiol.* 2018; 3: 132–140. doi: 10.1038/s41564-017-0095-1.
- [6] Scherr TD, Heim CE, Morrison JM, Kielian T. Hiding in plain sight: interplay between staphylococcal biofilms and host immunity. *Front Immunol.* 2014; 5: 37. doi: 10.3389/fimmu.2014.00037.
- [7] Chuang MJ, Jancosko JJ, Mendoza V, Nottage WM. The incidence of propionibacterium acnes in shoulder arthroscopy. *Arthroscopy.* 2015; 31: 1702–1707. doi: 10.1016/j.arthro.2015.01.029.
- [8] Mook WR, Klement MR, Green CL, Hazen KC, Garrigues GE. The incidence of propionibacterium acnes in open shoulder surgery: a controlled diagnostic study. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 957–963. doi: 10.2106/JBJS.N.00784.
- [9] Kelly JD, Hobgood ER. Positive culture rate in revision shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 2343–2348. doi: 10.1007/s11999-009-0875-x.
- [10] Phadnis J, Gordon D, Krishnan J, Bain GI. Frequent isolation of *Propionibacterium acnes* from the shoulder dermis despite skin preparation and prophylactic antibiotics. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016; 25: 304–310. doi: 10.1016/j.jse.2015.08.002.
- [11] Nygaard TK, Kobayashi SD, Freedman B, Porter AR, Voyich JM, Otto M, et al. Interaction of staphylococci with human B cells. *PLOS Onc.* 2016; 11: e0164410. doi: 10.1371/journal.pone.0164410.
- [12] Nguyen TH, Park MD, Otto M. Host Response to staphylococcus epidermidis colonization and infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 90. doi: 10.3389/fcimb.2017.00090.
- [13] Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, et al. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9: R46. doi: 10.1186/ar2201.
- [14] Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res.* 2011; 29: 617–622. doi: 10.1002/jor.21286.
- [15] Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2280–2287. doi: 10.1128/JCM.00335-13.
- [16] Rak M, Kavčič M, Trebše R, ČOR A. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection: sonication fluid better than periprosthetic tissue. *Acta Orthop.* 2016; 87: 339–345. doi: 10.3109/17453674.2016.1165558.
- [17] Berezna PL, Ekiel A, Auguściak-Duma A, Aptekorz M, Wilk I, Wojciechowski P, et al. Identification of asymptomatic prosthetic joint infection: microbiologic and operative treatment outcomes. *Surg Infect.* 2017; 18: 582–587. doi: 10.1089/sur.2016.253.
- [18] Perdreau-Remington F, Stefanik D, Peters G, Ludwig C, Riitt J, Wenzel R, et al. A four-year prospective study on microbial ecology of explanted prosthetic hips in 52 patients with “aseptic” prosthetic joint loosening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 160–165. doi: 10.1007/BF01591491.
- [19] Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Löhr JF. Is “aseptic” loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1599–1603. doi: 10.1086/425303.
- [20] Jacobs AM, Bénard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JH. The unsuspected prosthetic joint infection: incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1482–1489. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2016-0655.R2.
- [21] Wang X, Hu X, Deng K, Cheng X, Wei J, Jiang M, et al. High-throughput sequencing of microbial diversity in implant-associated infection. *Infect Genet Evol.* 2016; 43: 307–311. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.006.

Peter Sculco, Karan Goswami, Hannah Groff

问题 2: 近年来,骨科手术后引起 SSI/PJI 的微生物谱是否发生了改变?

建议: 虽然葡萄球菌仍然是导致 SSI/PJI 的主要病原菌,但近年来耐药菌和非典型微生物感染的发生率也在不断增加,特别是 MRSA。也有个别研究报道了培养阴性的 PJI 的发生率有所增加。所以需要进一步研究引起感染的微生物谱的变化,因为它可能会对抗生素的选择产生重要影响。

证据等级: 中等强度。

代表投票: 同意: 92%;反对: 5%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

数据来源

截至 2018 年 2 月 10 日, MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Cochrane 图书馆以及相关研究的文献列表。

纳入标准

研究纳入了针对骨科手术后 PJI 微生物谱的观察性研究(前瞻性队列、巢式病例对照或病例对照、回顾性队列),病例系列研究和 RCT 研究。

综述方法

研究人员从文献中筛选并提取数据。因无法对数据

进行 meta 分析,我们对可用数据进行了叙述性综合分析。

结果

在 113 篇可能相关的文献中,我们检索到了 23 篇相关文章,其中既有观察性研究也有回顾性研究。

阐释

Peersman 等描述了在 6 489 例膝关节置换术中观察到的主要病原微生物是革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和 B 组链球菌)^[1]。虽然目前的文献在特定细菌占比方面仍存在差异,但人们普遍认为革兰阳性需氧菌

仍然是最常见的病原菌^[2-4]。

将 14 项研究中共 2 436 个关节进行综合分析得出,金黄色葡萄球菌占有 PJI 的 27%,凝固酶阴性葡萄球菌占 27%,链球菌占 8%,肠球菌占 3%,需氧革兰阴性杆菌占 9%,厌氧菌占 4%,培养阴性占 14%,多种微生物混合感染占 15%^[3-18]。一项分析了两个独立转诊中心病例微生物谱的研究指出,金黄色葡萄球菌仍是其最主要的病原菌,占有病例的 26.9%^[19]。其他研究得出了类似的结果^[2,19-21]。

但近年来耐药菌感染的发病率也在持续增加。2005 年,Ip 等在一项回顾性病例系列研究中描述了 1995~2003 年的细菌分离株情况^[22],他们指出在 1995~1996 年间没有分离出多重耐药菌,而后者在随后几年被发现^[22]。McLawnhorn 等的研究表明 MRSA 和 MRSE 合计占美国 PJI 致病菌的 18.1%^[23]。无独有偶,一项分析了两个独立三级中心致病菌感染率的研究也发现美国甲氧西林耐药率明显高于欧洲^[19]。

总之,导致 SSI/PJI 的主要微生物仍然是葡萄球菌,但耐药菌和非典型微生物感染的发生率也在不断增加,MRSA 和培养阴性感染的发生率也在增加。由于研究 SSI/PJI 的致病微生物谱的变化可能会对抗生素的选择产生重要的影响,因此需要对它进行进一步的研究。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2001; 15 - 23.
- [2] Richards J, Inacio MCS, Beckett M, Navarro RA, Singh A, Dillon MT, et al. Patient and procedure-specific risk factors for deep infection after primary shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 2809 - 2815. doi: 10.1007/s11999-014-3696-5.
- [3] Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen W, Cofield RH. Periprosthetic infections after shoulder hemiarthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21: 1304 - 1309. doi: 10.1016/j.jse.2011.08.067.
- [4] Singh JA, Sperling JW, Schleck C, Harmsen WS, Cofield RH. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21: 1534 - 1541. doi: 10.1016/j.jse.2012.01.006.
- [5] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8 - 16. doi: 10.1086/648676.
- [6] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-

- control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247 - 1254.
- [7] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2386 - 2391. doi: 10.1128/AAC.06246 - 11.
- [8] Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 202 - 207.
- [9] Marecek GS, Schafer MF. Driving after orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013; 21: 696 - 706. doi: 10.5435/JAAOS - 21 - 11 - 696.
- [10] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87 - 91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [11] Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91: 1431 - 1437. doi: 10.1302/0301 - 620X.91B11.22026.
- [12] Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand.* 1991; 62: 301 - 311.
- [13] Kim YH, Choi Y, Kim JS. Treatment based on the type of infected TKA improves infection control. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 977 - 984. doi: 10.1007/s11999 - 010 - 1425 - 2.
- [14] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002 - 1008. doi: 10.1007/s11999 - 010 - 1619 - 7.
- [15] Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, MacDonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2730 - 2736. doi: 10.1007/s11999 - 012 - 2358 - 8.
- [16] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 471 - 478. doi: 10.1086/499234.
- [17] Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect.* 2010; 75: 273 - 276. doi: 10.1016/j.jhin.2010.03.012.
- [18] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1403 - 1409. doi: 10.1086/592973.
- [19] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014; 27: 399 - 406. doi: 10.1055/s - 0033 - 1364102.
- [20] Pottinger P, Butler-Wu S, Neradilek MB, Merritt A, Bertelsen A, Jette JL, et al. Prognostic factors for bacterial cultures positive for *Propionibacterium acnes* and other organisms in a large series of revision shoulder arthroplasties performed for stiffness, pain, or loosening. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 2075 - 2083. doi: 10.2106/JBJS.K.00861.
- [21] Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1878 - 1884. doi: 10.1128/JCM.01686 - 08.
- [22] Ip D, Yam SK, Chen CK. Implications of the changing pattern of bacterial infections following total joint replacements. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2005; 13: 125 - 130. doi: 10.1177/230949900501300204.
- [23] McLawnhorn AS, Nawabi DH, Ranawat AS. Management of resistant, atypical and culture-negative periprosthetic joint infections after hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 615 - 632. doi: 10.2174/1874325001610010615.

Thomas Grupp, R. Bargon, J. Bruenke, P. Graf, M. Fabritius

问题 3: FDA 和其他监管机构可以使用哪些方法来评估新型抗感染技术的疗效?

推荐: FDA 和其他监管机构可以使用体外细胞培养方法来评估抗菌剂的抗病原微生物效果,然后通过动物实验评估其对骨结合的影响,接着应用骨髓炎/PJI 动物模型评估体内疗效。然而,最终需要临床试验来决定这些新型抗感染技术能否通过审批。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 80%;反对: 2%;弃权: 17%。绝对多数,强烈共识。

阐释

Lazzarini 等^[1]的研究表明,由于内植物相关感染的发生率低,患者群体差异大,关节置换治疗方案多样,清创术后周围组织条件不一,致病菌种类繁多,毒力也各有不同^[2],导致了新型抗感染技术的人体临床试验很难开展。这就需要一系列体外细胞培养方法和有意义的实验动物模型来填补这一空白^[1]。

在抗感染生物材料和装置的开发及其抗微生物特性的研究过程中,体外试验方法能否可靠地模拟内植物表面的特性至关重要^[1-3]。任何评估实验中都必须将细胞增殖作为感染过程中的重要步骤^[3]。对于一个适当的抗微生物疗效测试而言,应当能够通过一致的方法对细菌黏附、增殖以及杀菌活性各个方面进行检测^[3,4]。

日本工业标准(Japanese Industrial Standard, JIS) Z 2801: 2010 和 ISO 22196: 2011 标准描述了几乎相同的抗微生物测试方法:将细菌加到样品表面上并用无菌薄膜覆盖,而在美国测试与材料协会(American Society for Testing and Materials, ASTM) E 2180 测试方法中细菌是用薄琼脂膜覆盖。两种测试方法都是在 24 小时后通过从样品中回收有活力的致病菌,比较处理组和对照组之间的差异来反映抗微生物疗效。但是这两种评估方法的主要缺陷在于所检测的样品尺寸大小(ISO 22196 5 cm×5 cm, ASTM 3 cm×3 cm)和平整光滑的表面与骨科内植物的实际情况并不相符^[4]。另外,ISO 22196 不适合评估疏水表面,ASTM E 2180 采用的琼脂薄膜对于非浸出表面的抗微生物剂可能太厚,从而导致假阴性结果。

基于增殖试验的检测方法首先由 Bechert 等^[3]描述:它是通过监测子代的繁殖和释放以及其随时间的生长活性来评测抗微生物疗效。这项试验的主要优点是适用于不同几何形状(如 2D 和 3D)、不同表面特性(如平滑、纹理、多孔)和不同测试条件(如浸出和非浸出)^[3-5]。此外,该方法允许在单次测试中直接对多种情况同时进行比较,使其比 ISO 和 ASTM 测试方法^[3,4]更权威、更灵敏。但是,由于该方法不是检测样品表面的细菌,而是检测后代细菌的生长情况,因而测试结果的解读更为复杂^[3,4]。对于骨科内植物这类表面结构复杂且为 3D 结构的物件而言,最可靠的测试方法是基于细菌增殖的测定^[4]。值得注意的是,由于内植物常与例如血液、血清或组织间液等体液接触,并且这些体液通常具有高浓度的蛋白质并可覆盖于内植物表面形成蛋白质层,因而抗菌剂的抗菌性能会被影响。此外,还应当检测杀菌术、产品老化、抗微生物作用持久性对抗菌效果的影响,而且至少要测定其对 G⁺ 和 G⁻ 细菌株的抗菌作用^[4]。然而,体外实验的结果能否直接转移到体内尚未可知。因此,需要动物实验的数据来证实体内的抗微生物疗效。

若要证明髌、膝关节置换术中新的抗感染工艺不会影响内植物材料和界面的骨整合,则需采用已被临床证实有

效的非骨水泥固定表面以及无抗感染工艺修饰的内植物作为对照进行动物实验研究。Eto 等^[6]描述了应用一种髓内植入钛棒的大鼠模型,评估含银氧化物的羟基磷灰石涂层在股骨远端干骺端和骨干区域的骨传导和骨生成能力。他们在植入后第 2 周、4 周和 12 周检测内植物的抗拔出强度,并将对侧骨髓腔内相同界面的内植物进行组织学检查^[6]。他们使用这个标准流程来分析内植物表面的骨覆盖情况,量化比较抗微生物表面涂层与临床通用的羟基磷灰石涂层内植物在股骨干骺端和骨干的骨生成和骨传导差异^[6]。结合生物力学和组织学检查,Eto 等^[6]设计的模型在新型抗菌内植物的研发阶段是有价值的。但是由于尺寸的原因,该模型不允许同时测试多个内植物,而且大鼠和人类骨骼之间也存在显著差异,使得该大鼠模型不适合临床相关的骨整合试验^[7]。

为了评估骨科内植物新型抗微生物界面的临床应用前景,需要在更高级的动物模型,如绵羊、山羊、猪或狗中,测试其生物相容性、内植物周围成骨能力、骨传导性和骨整合能力。推荐使用允许直接植入内植物的近端胫骨或远端股骨的承重模型,或动物自体左、右肢体相互比较,以临床证实有效的界面(如羟基磷灰石或多孔涂层)为参照,在内植物植入后的中期(至少需要 26 周后),以经过证实的方式来评估骨整合能力^[7-10]。

既往文献中,多种包含内植物的骨髓炎动物模型被用于研究骨关节感染的治疗方式^[9]。然而,在回顾现有文献后发现,虽然有多种骨髓炎动物模型,但没有一种理想动物模型可以用于解决内植物相关的骨髓炎。所以我们建议研究人员和临床医生应当多探讨适应证和疾病相关的问题,并建立适当的动物模型来更好解开困惑、解决所面临的临床问题^[9]。传统通过浊度分析量化细菌数的方法,应该逐渐被体内生物发光成像和放射学结果定量所代替。因此,应该基于新技术[如用于骨感染中检测细菌的荧光原位杂交法(fluorescent in-situ hybridization, FISH)等],利用生物标志物反映宿主免疫反应,进而评估新型抗微生物治疗手段的疗效^[9,11]。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Lazzarini L, Overgaard KA, Conti E, Shirliff ME. Experimental osteomyelitis: what have we learned from animal studies about the systemic treatment of osteomyelitis? *J Chemother*. 2006; 18: 451-460. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.451.
- [2] Holinka J, Windhager R. [Management of prosthetic joint infections]. *Orthopade*. 2016; 45: 359-373; quiz 374. doi: 10.1007/s00132-016-3247-8.
- [3] Bechert T, Steinrücke P, Guggenbichler JP. A new method for screening anti-infective biomaterials. *Nat Med*. 2000; 6: 1053-1056. doi: 10.1038/79568.
- [4] Bruenke J, Roschke I, Agarwal S, Riemann T, Greiner A. Quantitative comparison of the antimicrobial efficiency of leaching versus nonleaching polymer materials. *Macromol Biosci*. 2016; 16: 647-654. doi: 10.1002/mabi.201500266.
- [5] Kittinger C, Marth E, Windhager R, Weinberg AM, Zarfel G, Baumert R, et al. Antimicrobial activity of gentamicin palmitate against high concentrations of staphylococcus aureus. *J Mater Sci Mater Med*. 2011; 22: 1447-1453. doi: 10.1007/s10856-011-4333-4.
- [6] Eto S, Miyamoto H, Shobuike T, Noda I, Akiyama T, Tsukamoto M, et al. Silver oxide-containing hydroxyapatite coating supports osteoblast

- function and enhances implant anchorage strength in rat femur. *J Orthop Res.* 2015; 33: 1391-1397. doi: 10.1002/jor.22903.
- [7] Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG. Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater.* 2007; 13: 1-10.
- [8] Nuss KM, Auer JA, Boos A, von Rechenberg B. An animal model in sheep for biocompatibility testing of biomaterials in cancellous bones. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006; 7: 67. doi: 10.1186/1471-2474-7-67.
- [9] Reizner W, Hunter JG, O'Malley NT, Southgate RD, Schwarz EM, Kates SL. A systematic review of animal models for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Eur Cell Mater.* 2014; 27: 196-212.
- [10] Ignatius A, Peraus M, Schorlemmer S, Augat P, Burger W, Leyen S, et al. Osseointegration of alumina with a bioactive coating under load-bearing and unloaded conditions. *Biomaterials.* 2005; 26: 2325-2332. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.07.029.
- [11] Alt V, Lips KS, Henkenbehrens C, Muhrer D, Oliveira Cavalcanti MC, Cavalcanti-Garcia M, et al. A new animal model for implant-related infected non-unions after intramedullary fixation of the tibia in rats with fluorescent in situ hybridization of bacteria in bone infection. *Bone.* 2011; 48: 1146-1153. doi: 10.1016/j.bone.2011.01.018.

K. Scott Phillips

问题 4: 有哪些新出现的、可评估新型抗菌技术的临床前期评估方法?

推荐: 目前,大多数体外试验对于新型抗菌技术应用前景的评价信息有限。最近,出现了结合动物或人体组织的体外模型,测试微生物在这些与人体组织接触的装置上的黏附和定植情况。今后需要进一步研发和验证这些体外模型,并将人体免疫应答机制也纳入模型之中。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 81%;反对: 2%;弃权: 17%。绝对多数,强烈共识。

阐释

FDA 于 2014 年举办了关于抗菌/抗生物膜技术的研讨会,并在 2016 年发表了关于该研讨会成果的白皮书^[1]和专著^[2]。FDA 认识到医疗器械相关感染(包括 PJI)对公众健康的影响深远。临床前抗菌有效性的测试方法有两种:体外和体内。下面将讨论体外试验。

体外试验

目前,大多数体外试验对新型抗菌技术的应用潜力评价数据有限。大多数临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)和美国药典(United States Pharmacopeia, USP)测试(例如 CLSI M02 - A11、CLSI M07 - A9 和 USP 51)主要用于浮游细菌,并不适用于医疗设备技术。虽然 ASTM 提出一些新兴的方法专注于开发用于测试的可重复微生物生物膜,但这些生物膜在试验方法和测试终点方面并不适用于医疗设备的测试。医疗设备根据与人体接触的类型(如留置、经皮和植入)和使用时间(如长期与永久接触)的不同可分为多种类型。比如,对于永久性接触内植物而言,一个值得深思的问题是探索如何在无法反复应用抗菌剂的情况下找到可以防止生物膜形成的有效抗菌剂量。因此,测试不同的医疗设备时,需要对实验方法进行相应更改和研发。

ASTM E2647 滴流反应器或类似类型的流动系统已被用于研究早期细菌黏附和生物膜形成^[3,4]。黏附测试的另一种方法是将样品放入带有轨道培养箱的微量滴定板中,并在测试后提取菌落^[5]。虽然这种方法设置起来比较简单,并且不需要更复杂和昂贵的共聚焦显微镜设备来显示细胞,但它只能显示试验终点情况而不能实时显示试验

过程。另一个局限性可能在于所采用的提取技术以及提取的部分细菌虽然存活但不可进一步培养。在测试黏附时,应当注意,由于表面积聚、死亡细菌污染以及与体液和组织的相互作用,最初可抗细菌生长的表面在一段时间后可能失效。因此,黏附测试采用了不同的抗微生物技术或材料库,更适合于比较早期细菌相互作用。由于黏附测试通常在生理盐水中使用短时间进行,细菌生长少,故更容易反映材料特性的差异而非抗微生物剂的差异。ASTM E2562 CDC 流动反应器是一种用于长期生物膜测试、实验室规模的模型,适用于测试来自医疗设备的取样或整个小型设备^[6]。它已在文献中被广泛用于测试抗微生物装置技术。该方法的局限性在于持续地为细菌提供所需营养物质,以至于所形成的生物膜成熟且完全饱和。这会使得该方法在对仅有轻微差异的类似材料进行检测时,灵敏度降低,例如不同类型的图案/纹理化表面。ASTM E2799 MBEC 分析是比 CDC 反应器更高的通量形式,但需要改进后才能与医疗设备一起使用^[7]。由于步骤烦琐、过程复杂,成功地进行 MBEC 测试具有挑战性,并且针对每种材料和菌属该方法需要进行大量的优化工作。

两种有望增加测试真实性的体外方法是:基于人体细胞的共培养技术和离体组织模型。细菌与人体细胞的细菌共培养具有挑战性,并且将其用于测试抗菌效能仍处于实验阶段。它包括人体组织细胞^[8]和(或)人体免疫细胞^[9]。目前更可能实现的方法是基于离体组织的模型。对于更加成熟的、具有更强耐抗菌能力的生物膜的研究,离体猪皮已经显示出很好的前景^[9-11]。下一步,就是使用人体组织模型进行试验。例如,最近的文章报道了应用人类上皮组织进行试验,可得到关于细菌在人体细胞黏附和定植的有价值的信息^[12]。这些模型可模仿与骨科内植物

相接触的组织环境,并用于抗菌方法的研究和评估。

(张文明·译 张先龙/王俊杰·审校)

参考文献:

- [1] Phillips KS, Patwardhan D, Jayan G. Biofilms, medical devices, and antibiofilm technology: key messages from a recent public workshop. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 2 - 3. doi: 10.1016/j.ajic.2014.09.019.
- [2] Wang Y, Jayan G, Patwardhan D, Phillips KS. Antimicrobial and anti-biofilm medical devices: public health and regulatory science challenges. antimicrobial coatings and modifications on medical devices. Springer International Publishing. 2017: 37 - 65. doi: 10.1007/978-3-319-57494-3_2.
- [3] Busscher HJ, van der Mei HC. Microbial adhesion in flow displacement systems. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19: 127 - 141. doi: 10.1128/CMR.19.1.127-141.2006.
- [4] Wang Y, Guan A, Isayeva I, Vorvolakos K, Das S, Li Z, et al. Interactions of staphylococcus aureus with ultrasoft hydrogel biomaterials. *Biomaterials*. 2016; 95: 74 - 85. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.04.005.
- [5] Azevedo NF, Pinto AR, Reis NM, Vieira MJ, Keevil CW. Shear stress, temperature, and inoculation concentration influence the adhesion of water-stressed *Helicobacter pylori* to stainless steel 304 and polypropylene. *Appl Environ Microbiol*. 2006; 72: 2936 - 2941. doi: 10.1128/AEM.72.4.2936-2941.2006.
- [6] Goeres DM, Loetterle LR, Hamilton MA, Murga R, Kirby DW, Donlan RM. Statistical assessment of a laboratory method for growing biofilms. *Microbiology*. 2005; 151: 757 - 762. doi: 10.1099/mic.0.27709-0.
- [7] Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999; 37: 1771 - 1776.
- [8] Moreau-Marquis S, Redelman CV, Stanton BA, Anderson GG. Co-culture models of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms grown on live human airway cells. *J Vis Exp*. 2010. doi: 10.3791/2186.
- [9] Yang Q, Phillips PL, Sampson EM, Progulsk-Fox A, Jin S, Antonelli P, et al. Development of a novel ex vivo porcine skin explant model for the assessment of mature bacterial biofilms. *Wound Repair Regen*. 2013; 21: 704 - 714. doi: 10.1111/wrr.12074.
- [10] Wang Y, Leng V, Patel V, Phillips KS. Injections through skin colonized with staphylococcus aureus biofilm introduce contamination despite standard antimicrobial preparation procedures. *Sci Rep*. 2017; 7: 45070. doi: 10.1038/srep45070.
- [11] Wang Y, Tan X, Xi C, Phillips KS. Removal of staphylococcus aureus from skin using a combination antibiofilm approach. *Npj Biofilms Microbiomes*. 2018; 4: 16. doi: 10.1038/s41522-018-0060-7.
- [12] Pedersen RM, Grønnemose RB, Stärk K, Asferg CA, Andersen TB, Kolmos HJ, et al. A method for quantification of epithelium colonization capacity by pathogenic bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 16. doi: 10.3389/fcimb.2018.00016.

Rahul Goel, Alberto Carli, Camila Novaes de Santana, Thomas Schaeer

问题 5: 是否存在 PJI 动物模型?

推荐: 是的,有几种使用不同动物物种和内植物类型据称与 PJI 有关的动物模型。然而,这些模型大多不能反映临床 PJI 的真实情况。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 88%;反对: 4%;弃权: 9%。绝对多数,强烈共识。

阐释

尽管 PJI 越来越普遍,但我们对细菌如何进入人体假体关节、形成生物膜、抵抗免疫反应和临床治疗的基本认识仍然有限。目前,通过建立具有代表性的动物模型,已为免疫学^[1]、毒理学^[2]、肿瘤学^[3]、骨科学等医学领域带来了突破性进步,尤其是为这些学科引入了新的治疗方法,比如促进骨折愈合^[4]以及在关节重建中改善骨整合界面^[5]。通过这些实例可以看出,如果设计出具有临床代表性的 PJI 动物模型将有助于提高我们对 PJI 发病机制的理解,从而为 PJI 的预防和治疗提供新的策略。

本文以 PRISMA 指南为根据,对已发表的 PJI 动物模型进行系统文献评价。大部分动物模型是小鼠(14)^[6-19],其他选用的模型有兔(5)^[20-24]、大鼠(2)^[25,26]、绵羊或羊(2)^[27,28]和狗或犬(1)^[29]。利用狗和绵羊等大型动物模型可以进行更频繁的血清分析,并且这些动物的骨结构包含骨单位和哈弗斯系统,更近似于人体骨骼结构^[30]。然而,与人类相比,较大的动物具有更多的多孔骨,其骨转化速度更快,因此骨结合和骨溶解等指标更难以解释^[31]。应用小型动物的优点一方面在于成本大大降低,另一方面在于可通过基因操纵小鼠等动物来复制人类疾病状态^[32,33]。

然而,啮齿类动物的免疫系统大多含有丰富的淋巴细胞,这与人类以中性粒细胞为主的免疫反应截然不同^[34]。目前对于哪一方是 PJI 建模的理想动物还没有达成一致意见。

大多数研究未能利用假体有效模拟假体周围环境,即没有将关节间隙与髓内间隙通过假体分离,或未能利用假体来承受负荷。最常见的选择是逆行插入股骨髓腔的不锈钢钉^[6-9,11-13,16-18,24-26,35,36],这种内植物不受力,与人工关节置换术内植物材料不同,机械上是松动的,无法重建假体周围空间。第二常见的选择是在胫骨近端皮质置入钛螺钉(带或不带垫圈)^[14,15,23,28,37],虽然这是一种承重设计,并使用正确的关节成形术材料,但这种设计不涉及髓腔并且保留了关节软骨。三篇文章报道了应用内植物承重并将关节和髓腔分隔^[19,21,22]。然而,其中两篇文章使用了硅胶假体^[21,22],只有一篇文章使用了临床上关节置换采用的钛合金假体^[19]。使用钛合金假体的模型是唯一符合内植物相关标准的模型,而另外两篇文章中制作了骨皮质窗,却没有使用任何金属、塑料内植物,实在令人费解^[10,20]。

虽然几乎所有的研究(23)都涉及革兰阳性菌,包括 MSSA^[7-9,11-21,24,25,28]、MRSA^[6,22,23,26]和表皮葡萄球菌^[10],但检索到的研究中使用的所有细菌都是市售菌株。单纯应

用这些市售菌株所获得关于生物膜形成能力的信息还不完整。据我们所知,没有研究使用直接来自临床 PJI 的细菌进行试验。最常见的细菌接种方法包括在置入假体和缝合切口后将细菌注入关节腔^[7-9,11,12,16,17,21-23,26,28]。其他替代方案包括在内植物插入之前将细菌注入骨髓腔^[10,18,20,24]、在插入后立即将细菌吹打到内植物上^[6],或静脉注射细菌⁽²⁾^[13,25],这些方法都能模拟临床上遇到的情况。另一种不能反映临床实际情况的方法是将内植物在细菌肉汤中培养 24 小时,使其表面在植入前已形成生物膜^[14,15]。

虽然在检索到的文章中,测定细菌活性的方法各不相同,但这些方法不局限于用于某种模型类型。在以小鼠为试验对象的研究中发现了一些更全面的分析方法。应用这些方法,多篇研究集中报道了生物膜结构、组织和内植物表面的细菌菌落计数以及免疫反应。迄今为止,没有试验基于非小鼠模型进行细菌、生物膜和宿主免疫应答的定量测量。

小鼠 PJI 模型仍是目前最常用的模型,它为 PJI 相关研究提供了最全面的方法。遗憾的是,这些模型中的大多数都没有采用类似于临床使用的内植物进行试验。相比于创伤骨科^[38]和运动相关疾病^[39]的研究中已经存在应用类似于临床内植物的动物模型,这种现状令人失望。

尽管髓内钉在 PJI 模型中仍然很受欢迎,但在试图模拟关节成形术时,它们有明显的不足,并且在模拟骨髓炎和化脓性关节炎方面存在混淆^[10,15]。Carli 等提出了 PJI 动物模型应该满足的 4 个标准:①建模应该在具有与人类相似的肌肉骨骼和免疫学特性的动物中进行。②使用的内植物应该与临床相类似。③模型应该使用可以在内植物表面形成生物膜的临床相关细菌。④方法应包括细菌、生物膜和宿主免疫反应的定量测量^[40]。目前有一种动物模型^[19]符合这一标准。但这种模型最近才被介绍,故需要通过预防性或治疗性 PJI 研究进一步验证。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Hatziioannou T, Evans DT. Animal models for HIV/AIDS research. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10: 852 - 867. doi: 10.1038/nrmicro2911.
- [2] Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000; 32: 56 - 67. doi: 10.1006/rtp.2000.1399.
- [3] Li QX, Feuer G, Ouyang X, An X. Experimental animal modeling for immuno-oncology. *Pharmacol Ther*. 2017; 173: 34 - 46. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.002.
- [4] Hak DJ, Makino T, Niikura T, Hazelwood SJ, Curtiss S, Reddi AH. Recombinant human BMP-7 effectively prevents non-union in both young and old rats. *J Orthop Res*. 2006; 24: 11 - 20. doi: 10.1002/jor.20022.
- [5] Boby JD, Stackpool GJ, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 907 - 914.
- [6] Thompson JM, Saini V, Ashbaugh AG, Miller RJ, Ordonez AA, Ortines RV, et al. Oral-only linezolid-rifampin is highly effective compared with other antibiotics for periprosthetic joint infection: study of a mouse model. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 656 - 665. doi: 10.2106/JBJS.16.01002.
- [7] Harris MA, Beenken KE, Smeltzer MS, Haggard WO, Jennings JA. Phosphatidylcholine coatings deliver local antimicrobials and reduce infection in a murine model: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1847 - 1853. doi: 10.1007/s11999-016-5211-7.
- [8] Stavrakis AI, Zhu S, Hegde V, Loftin AH, Ashbaugh AG, Niska JA, et al. In vivo efficacy of a "smart" antimicrobial implant coating. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1183 - 1189. doi: 10.2106/JBJS.15.01273.
- [9] Niska JA, Meganck JA, Pribaz JR, Shahbazian JH, Lim E, Zhang N, et al. Monitoring bacterial burden, inflammation and bone damage longitudinally using optical and μ CT imaging in an orthopaedic implant infection in mice. *PLoS One*. 2012; 7. doi: 10.1371/journal.pone.0047397.
- [10] Lankinen P, Lehtimäki K, Hakanen AJ, Roivainen A, Aro HT. A comparative 18F - FDG PET/CT imaging of experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and *Staphylococcus epidermidis* foreign-body-associated infection in the rabbit tibia. *EJNMMI Res*. 2012; 2: 41. doi: 10.1186/2191 - 219X - 2 - 41.
- [11] Hegde V, Dworsky EM, Stavrakis AI, Loftin AH, Zoller SD, Park HY, et al. Single-dose, preoperative vitamin-D supplementation decreases infection in a mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1737 - 1744. doi: 10.2106/JBJS.16.01598.
- [12] Mandell JB, Deslouches B, Montelaro RC, Shanks RMQ, Doi Y, Urish KL. Elimination of antibiotic resistant surgical implant biofilms using an engineered cationic amphiphilic peptide WLBUE2. *Sci Rep*. 2017; 7: 18098. doi: 10.1038/s41598 - 017 - 17780 - 6.
- [13] Wang Y, Cheng LI, Helfer DR, Ashbaugh AG, Miller RJ, Tzomides AJ, et al. Mouse model of hematogenous implant-related *Staphylococcus aureus* biofilm infection reveals therapeutic targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114: E5094 - E5102. doi: 10.1073/pnas.1703427114.
- [14] Farnsworth CW, Schott EM, Benvie AM, Zukoski J, Kates SL, Schwarz EM, et al. Obesity/type 2 diabetes increases inflammation, periosteal reactive bone formation, and osteolysis during *Staphylococcus aureus* implant-associated bone infection. *J Orthop Res*. 2018; 36: 1614 - 1623. doi: 10.1002/jor.23831.
- [15] Jørgensen NP, Hansen K, Andreassen CM, Pedersen M, Fursted K, Meyer RL, et al. Hyperbaric oxygen therapy is ineffective as an adjuvant to daptomycin with rifampicin treatment in a murine model of *Staphylococcus aureus* in implant-associated osteomyelitis. *Microorganisms*. 2017; 5. doi: 10.3390/microorganisms5020021.
- [16] Kaur S, Harjai K, Chhibber S. In Vivo Assessment of phage and linezolid based implant coatings for treatment of methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) mediated orthopaedic device related infections. *PLoS One*. 2016; 11: e0157626. doi: 10.1371/journal.pone.0157626.
- [17] Vidlak D, Kielian T. Infectious Dose dictates the host response during *Staphylococcus aureus* orthopedic-implant biofilm infection. *Infect Immun*. 2016; 84: 1957 - 1965. doi: 10.1128/IAI.00117 - 16.
- [18] Funao H, Nagai S, Sasaki A, Hoshikawa T, Tsuji T, Okada Y, et al. A novel hydroxyapatite film coated with ionic silver via inositol hexaphosphate chelation prevents implant-associated infection. *Sci Rep*. 2016; 6: 23238. doi: 10.1038/srep23238.
- [19] Carli AV, Bhimani S, Yang X, Shirley MB, de Mesy Bentley KL, Ross FP, et al. Quantification of peri-implant bacterial load and in vivo biofilm formation in an innovative, clinically representative mouse model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: e25. doi: 10.2106/JBJS.16.00815.
- [20] Ambrose CG, Clyburn TA, Mika J, Gogola GR, Kaplan HB, Wanger A, et al. Evaluation of antibiotic-impregnated microspheres for the prevention of implant-associated orthopaedic infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 128 - 134. doi: 10.2106/JBJS.L.01750.
- [21] Sarda-Mantel L, Saleh-Mghir A, Welling MM, Meulemans A, Vrigneaud JM, Raguin O, et al. Evaluation of ^{99m}Tc -UBI 29 - 41 scintigraphy for specific detection of experimental *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1302 - 1309. doi: 10.1007/s00259 - 007 - 0368 - 7.
- [22] Belmatoug N, Crémieux AC, Bleton R, Volk A, Saleh-Mghir A, Grossin M, et al. A new model of experimental prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a microbiologic, histopathologic, and magnetic resonance imaging characterization. *J Infect Dis*. 1996; 174: 414 - 417.
- [23] Wang J, Li J, Qian S, Guo G, Wang Q, Tang J, et al. Antibacterial surface design of titanium-based biomaterials for enhanced bacteria-killing and cell-assisting functions against periprosthetic joint infection. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016; 8: 11162 - 11178. doi: 10.1021/acsami.6b02803.
- [24] Darouiche RO, Landon GC, Patti JM, Nguyen LL, Fernau RC, McDevitt D, et al. Role of *Staphylococcus aureus* surface adhesins in orthopaedic device infections: are results model-dependent? *J Med Microbiol*. 1997; 46: 75 - 79. doi: 10.1099/00222615 - 46 - 1 - 75.
- [25] Peng KT, Hsieh CC, Huang TY, Chen PC, Shih HN, Lee MS, et al. *Staphylococcus aureus* biofilm elicits the expansion, activation and polarization of myeloid-derived suppressor cells in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2017; 12: e0183271. doi: 10.1371/journal.pone.0183271.
- [26] Edelstein AI, Weiner JA, Cook RW, Chun DS, Monroe E, Mitchell SM, et al. Intra-articular vancomycin powder eliminates methicillin-resistant *S. aureus* in a rat model of a contaminated intra-articular implant. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 232 - 238. doi: 10.2106/JBJS.16.00127.
- [27] Jayapalina S, Beck JP, Bachus KN, Williams DL, Bloebaum RD.

- Efficacy of a porous-structured titanium subdermal barrier for preventing infection in percutaneous osseointegrated prostheses. *J Orthop Res.* 2012; 30: 1304 - 1311. doi: 10.1002/jor.22081.
- [28] Gimeno M, Pinczowski P, Mendoza G, Asin J, Vázquez FJ, Vispe E, et al. Antibiotic-eluting orthopedic device to prevent early implant associated infections; efficacy, biocompatibility and biodistribution studies in an ovine model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017. doi: 10.1002/jbm.b.34009.
- [29] Zhang HW, Peng L, Li WB, Song KG. The role of RANKL/RANK/OPG system in the canine model of hip periprosthetic infection osteolysis. *Int J Artif Organs.* 2017; 39: 619 - 624. doi: 10.5301/ijao.5000546.
- [30] Egermann M, Goldhahn J, Schneider E. Animal models for fracture treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 Suppl 2: S129 - 138. doi: 10.1007/s00198-005-1859-7.
- [31] Kimmel DB, Jee WS. A quantitative histologic study of bone turnover in young adult beagles. *Anat Rec.* 1982; 203: 31 - 45. doi: 10.1002/ar.1092030104.
- [32] Ke HZ, Brown TA, Qi H, Crawford DT, Simmons HA, Petersen DN, et al. The role of estrogen receptor-beta, in the early age-related bone gain and later age-related bone loss in female mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002; 2: 479 - 488.
- [33] Seidlova-Wuttke D, Nguyen BT, Wuttke W. Long-term effects of ovariectomy on osteoporosis and obesity in estrogen-receptor- β -deleted mice. *Comp Med.* 2012; 62: 8 - 13.
- [34] Doering DC, Borowicz JL, Crockett ET. Gender dimorphism in differential peripheral blood leukocyte counts in mice using cardiac, tail, foot, and saphenous vein puncture methods. *BMC Clin Pathol.* 2003; 3: 3. doi: 10.1186/1472-6890-3-3.
- [35] Bernthal NM, Stavrakis AI, Billi F, Cho JS, Kremen TJ, Simon SI, et al. A mouse model of post-arthroplasty *Staphylococcus aureus* joint infection to evaluate in vivo the efficacy of antimicrobial implant coatings. *PLoS One.* 2010; 5: 1 - 11. doi: 10.1371/journal.pone.0012580.
- [36] Nishitani K, Sutipornpalangkul W, de Mesy Bentley KL, Varrone JJ, Bello-Irizarry SN, Ito H, et al. Quantifying the natural history of biofilm formation in vivo during the establishment of chronic implant-associated *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in mice to identify critical pathogen and host factors. *J Orthop Res.* 2015; 33: 1311 - 1319. doi: 10.1002/jor.22907.
- [37] Craig MR, Poelstra KA, Sherrell JC, Kwon MS, Belzile EL, Brown TE. A novel total knee arthroplasty infection model in rabbits. *J Orthop Res.* 2005; 23: 1100 - 1104. doi: 10.1016/j.orthres.2005.03.007.
- [38] Moriarty TF, Schmid T, Post V, Samara E, Kates S, Schwarz EM, et al. A large animal model for a failed two-stage revision of intramedullary nail-related infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur Cell Mater.* 2017; 34: 83 - 98. doi: 10.22203/cCM.v034a06.
- [39] Ma R, Ju X, Deng X-H, Rodeo SA. A Novel Small Animal Model of Differential Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Graft Strain. *J Knee Surg* 2015; 28: 489 - 495. doi: 10.1055/s-0034-1390331.
- [40] Carli AV, Ross FP, Bhimani SJ, Nodzo SR, Bostrom MPG. Developing a clinically representative model of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1666 - 1676. doi: 10.2106/JBJS.15.01432.

Ola Rolfson, Henrik Malchau, Alexander Rondon, Karin Svensson, Maziar Mohaddes

问题 6: 对使用关节登记系统或数据库进行感染研究是否存在担忧?

建议: 是的。感染是多因素的疾病,目前,单靠国家关节登记系统还不能为全面开展感染研究提供足够的数据库。

证据级别: 共识。

代表投票: 同意: 91%;反对: 6%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

国家关节登记系统是汇总各种外科手术数据及其结果的数据库。这些数据可被用于进一步研究,也通过年度报告直接反馈给临床医生。

这项系统评价纳入了 19 篇仅使用国家关节登记系统进行感染研究的文章。利用国家登记系统可以进行全国性大规模的研究。通过对这些大型研究的分析可以发现具有统计学意义的趋势,并为今后的研究提供方向。这 19 篇研究涵盖了感染的各个领域。三篇文章研究了近年来感染发生率的变化趋势,发现 PJI 的发生率呈上升趋势^[1-3]。数据库的数据也被用于研究因感染所致翻修手术风险、因感染导致翻修手术所造成的负担,以及初次关节置换术中感染的危险因素^[4-9]。其他一些研究探讨了假体组件、术中细节与感染的关系^[10-16]。一项研究报道了 4 种用于治疗感染的外科手术方式的二次翻修风险^[17]。

通过回顾 8 个国家关节登记系统网站上提供的年度报告和数据收集表格发现^[18],不同的登记机构对感染的报告有所不同^[19-28]。此外,感染的定义在各个登记系统是不一致的,并且表面感染和深部人工关节感染之间没有明确界定。这些数据库中不包括没有进行翻修或其他再手术的感染患者。一些登记系统将行清创、假体置换或移除手

术的病例视为感染病例^[21-23]。另一些登记系统将所有行开放手术的病例视为感染,无论是置换、置入或移除假体组件^[19,20,24,25]。剩下的数据库则按各自的方式对感染手术进行分类^[26-28]。

由于感染由多因素所致,因而认为单纯利用数据库数据不足以对感染进行全面研究(附录 A)。除少数数据库以外(如瑞典膝关节置换登记系统),多数数据库没有关于致病菌或抗生素方案的信息。但是,这些信息可以通过联合研究多个登记系统获得。丹麦、瑞典和芬兰已经通过联合多个数据库对 PJI 进行研究^[29-33]。联合数据库数据后,Gundtoft 等发现 THA 术后感染的发生率比之前单独数据库高 40%^[29]。在瑞典,Lindgren 等将国家药物登记系统与国家髌关节置换登记系统^[33]的数据联合起来,用于研究感染发生率。Holleyman 等将“英格兰和威尔士国家关节注册数据库(National Joint Registry database for England and Wales,NJR)”和“微生物数据库”的数据结合起来,研究哪些微生物可导致 PJI^[34,35]。在瑞典,膝关节置换术登记系统进行了一项研究,要求各中心提供所纳入患者的微生物学和抗生素方面的数据。这项研究发现,在感染的 TKA 的患者中^[36],行清创保留假体联合抗生素治疗后,成功率为 75%。

由于各个数据库在年度报告中对于感染发生率的报

告、定义及分析不尽相同,因而难以在数据库之间进行比较。Springer等使用来自6个国家关节置换术登记系统的年度报告来研究每个登记系统的“感染负担”,这与应用“翻修负担”来进行数据库之间的比较类似^[3]。虽然“感染负担”已被认为有希望成为比较各登记系统成功与否的一种方式,但是,由于各登记系统在数据收集和定义方面存在不一致,因而难以进行比较和结果解释。此外,一些研究指出国家关节登记系统低估了感染负担^[37-39]。

在一项针对芬兰TKA后感染发生率的研究中,Jämsen等得出,因TKA术后感染而翻修的概率似乎被低估了。两项针对新西兰国家关节登记系统数据的研究也得出了相同的结论^[38,39]。虽然登记系统在其年度报告中报道了所登记数据的完整性,但没有具体报道感染手术数据的完整性。为了保持这些数据库数据的质量,对感染的数据进行验证是很重要的。据我们所知,丹麦和瑞典国家关节登记系统已经开展了对于感染的验证研究^[40,41]。

虽然存在局限性,但我们认为登记系统将在未来的感染研究中发挥重要作用。我们认为,今后需要统一感染定义和数据收集方式;并且需进行协作研究,将国家关节数据库、药物数据库和微生物登记系统的数据进行整合,可为感染研究提供更全面的方法。

(张文明·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012; 83: 449 - 458. doi: 10.3109/17453674.2012.733918.
- [2] Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2009; 80: 639 - 645. doi: 10.3109/17453670903506658.
- [3] Springer BD, Cahue S, Etkin CD, Lewallen DG, McGrory BJ. Infection burden in total hip and knee arthroplasties; an international registry-based perspective. *Arthroplast Today*. 2017; 3: 137 - 140. doi: 10.1016/j.artd.2017.05.003.
- [4] Schrama JC, Fenstad AM, Dale H, Havelin L, Hallan G, Overgaard S, et al. Increased risk of revision for infection in rheumatoid arthritis patients with total hip replacements. *Acta Orthop*. 2015; 86: 469 - 476. doi: 10.3109/17453674.2015.1017793.
- [5] Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, Engesaeter LB, Furnes O, Havelin LI, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 473 - 479. doi: 10.1002/acr.20036.
- [6] Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop*. 2010; 81: 542 - 547. doi: 10.3109/17453674.2010.519908.
- [7] Lindberg-Larsen M, Jørgensen CC, Bagger J, Schrøder HM, Kehlet H. Revision of infected knee arthroplasties in Denmark. *Acta Orthop*. 2016; 87: 333 - 338. doi: 10.3109/17453674.2016.1148453.
- [8] Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom AW. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty: Evidence from the National Joint Registry. *Bone Joint Res*. 2017; 6: 391 - 398. doi: 10.1302/2046 - 3758.66.BJR - 2017 - 0003.R1.
- [9] Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Toms AD, Porter ML, Blom AW, et al. Description of the rates, trends and surgical burden associated with revision for prosthetic joint infection following primary and revision knee replacements in England and Wales; an analysis of the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. *BMJ Open*. 2017; 7: e014056. doi: 10.1136/bmjopen - 2016 - 014056.
- [10] Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement?: the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 85 - 90. doi: 10.1302/0301 - 620X.93B1.24862.
- [11] Houdek MT, Wagner ER, Wyles CC, Watts CD, Cass JR, Trousdale RT. All-polyethylene tibial components; an analysis of long-term outcomes and infection. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1476 - 1482. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.048.
- [12] Pitto RP, Sedel L. Periprosthetic joint infection in hip arthroplasty: is there an association between infection and bearing surface type? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 2213 - 2218. doi: 10.1007/s11999 - 016 - 4916 - y.
- [13] Badawy M, Espehaug B, Fenstad AM, Indrekvam K, Dale H, Havelin LI, et al. Patient and surgical factors affecting procedure duration and revision risk due to deep infection in primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18: 544. doi: 10.1186/s12891 - 017 - 1915 - 4.
- [14] Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0 - 16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2006; 77: 351 - 358. doi: 10.1080/17453670610046253.
- [15] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J*. 2016; 98 - B: 334 - 340. doi: 10.1302/0301 - 620X.98B3.36775.
- [16] Vertullo CJ, Lewis PL, Peng Y, Graves SE, de Steiger RN. The effect of alternative bearing surfaces on the risk of revision due to infection in minimally stabilized total knee replacement: an analysis of 326,603 prostheses from the Australian orthopaedic association national joint replacement registry. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 115 - 123. doi: 10.2106/JBJS.17.00269.
- [17] Engesaeter LB, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Lie SA. Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2011; 82: 530 - 537. doi: 10.3109/17453674.2011.623572.
- [18] Troelsen A, Malchau E, Sillesen N, Malchau H. A review of current fixation use and registry outcomes in total hip arthroplasty: the uncemented paradox. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 2052 - 2059. doi: 10.1007/s11999 - 013 - 2941 - 7.
- [19] Kärrholm J, Lindahl H, Malchau H, Mohaddes M, Nemes S, Rogmark C, et al. Swedish hip arthroplasty register annual report 2016. 2018. doi: 10.18158/Sjy6jKyrM.
- [20] Robertsson O, Lidgren L, Sundberg M, W-Dahl A. The Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2017. 2017.
- [21] Danish Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2016. <http://danskhoftedalplastikregister.dk/wp-content/uploads/2015/11/DHR-%C3%A5rsrapport-2016.pdf>. Accessed May 22, 2018.
- [22] Danish Knee Arthroplasty Registry. <http://www.kec.au.dk/en/Clinical-Quality/KneeArthroplastyRegistry.html>. Accessed May 22, 2018.
- [23] Rothwell A. The New Zealand joint registry, eighteen year report n.d.: 186.
- [24] Norwegian Arthroplasty Register, Annual Report 2017 n.d. http://nrlweb.ihelse.net/eng/Rapport/Report2017_english.pdf (accessed May 22, 2018).
- [25] Finnish Arthroplasty Register, 2016 Update n.d. <https://thl.fi/far/#index> (accessed May 22, 2018).
- [26] Australian National Joint Replacement Registry, Annual Report 2017 n.d. <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/397736/Hip%2C%20Knee%20%26%20Shoulder%20Arthroplasty> (accessed May 22, 2018).
- [27] The National Joint Registry, Annual Report 2017. n.d. <http://www.njrreports.org.uk/Portals/0/PDFDownloads/NJR%2014th%20Annual%20Report%202017.pdf> (accessed May 22, 2018).
- [28] Canadian Joint Replacement Registry, Annual Report 2014 - 2015. n.d.: 33.
- [29] Gundtoft PH, Overgaard S, Schönheyder HC, Møller JK, Kjærsgaard-Andersen P, Pedersen AB. The “true” incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32,896 primary total hip arthroplasties: a prospective cohort study. *Acta Orthop*. 2015; 86: 326 - 334. doi: 10.3109/17453674.2015.1011983.
- [30] Gundtoft PH, Pedersen AB, Schönheyder HC, Møller JK, Overgaard S. One-year incidence of prosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a cohort study with linkage of the Danish Hip Arthroplasty Register and Danish Microbiology Databases. *Osteoarthritis Cartil*. 2017; 25: 685 - 693. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.010.
- [31] Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary THA. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 2623 - 2631. doi: 10.1007/s11999 - 017 - 5289 - 6.
- [32] Huotari K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Virtanen MJ, Seitsalo S, Palonen R, et al. Disease burden of prosthetic joint infections after hip and knee joint replacement in Finland during 1999 - 2004: capture-recapture estimation. *J Hosp Infect*. 2010; 75: 205 - 208. doi: 10.1016/j.jhin.2009.10.029.
- [33] Lindgren V, Gordon M, Wretenberg P, Kärrholm J, Garellick G. Deep infection after total hip replacement; a method for national incidence surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 1491 - 1496. doi: 10.1086/678600.
- [34] Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Deehan DJ.

- Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3080 - 3087. doi: 10.1007/s00167-015-3539-2.
- [35] Holleyman RJ, Baker PN, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Analysis of causative microorganism in 248 primary hip arthroplasties revised for infection: a study using the NJR dataset. *Hip Int.* 2016; 26: 82 - 89. doi: 10.5301/hipint.5000313.
- [36] Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015; 86: 457 - 462. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756.
- [37] Jämsen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen YT. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series — is it an underestimate? *Acta Orthop.* 2009; 80: 205 - 212. doi: 10.3109/17453670902947432.
- [38] Young S, Zhu M, Ravi S, Luey C. National joint registry data underestimates the burden of prosthetic joint infection. *Orthop J Sports Med.* 2016; 4. doi: 10.1177/2325967116S00088.
- [39] Zhu M, Ravi S, Frampton C, Luey C, Young S. New Zealand Joint Registry data underestimates the rate of prosthetic joint infection. *Acta Orthop.* 2016; 87: 346 - 350. doi: 10.3109/17453674.2016.1171639.
- [40] Gundtoft PH. Prosthetic joint infection following total hip arthroplasty — incidence, mortality and validation of the diagnosis in the danish hip arthroplasty register. *Dan Med J.* 2017; 64.
- [41] Lindgren JV, Gordon M, Wretenberg P, Kärrholm J, Garellick G. Validation of reoperations due to infection in the Swedish Hip Arthroplasty Register. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 384. doi: 10.1186/1471-2474-15-384.



附录 A 全世界主要人工关节登记系统收集的参数

参 数	髋 关 节							
	澳大利亚	加拿大	丹 麦*	美 国	新西兰**	挪 威	瑞 典	芬 兰
性别	X	X	X	X	X	X	X	X
年龄	X	X	X	X	X	X	X	X
美国麻醉医师协会评分	X			X	X	X	X	X
其他合并症评分								
身高	X			X	X		X	X
体重	X			X	X		X	X
医院	X	X	X	X		X	X	X
医生	X	X		X		X	X	X
日期	X	X	X	X	X	X	X	X
既往髋部手术			X			X		X
首要诊断	X	X	X	X	X	X	X	X
初次手术详细信息	X	X	X	X	X	X	X	X
左、右侧	X	X	X	X		X	X	X
翻修诊断	X	X	X	X	X	X	X	X
手术类型			X	X		X	X	X
手术入路	X		X		X	X	X	X
患者体位				X		X		
微创						X		
假体详细信息	X	X	X	X	X	X	X	X
固定类型	X	X	X	X	X	X	X	X
固定详细信息		X	X	X				
Charnley 分型							X	
手术室类型			X		X	X		
手术服			X					
手术时间			X		X	X		X
围术期并发症				X		X		X
导航/机器人	X							
骨缺损			X			X		
转子截骨			X	X		X		
依赖于影像的工具	X							
功能分组			X					
Harris 髋关节评分			X					
预防性抗生素			X		X			X

(续表)

参 数	髋 关 节							
	澳大利亚	加拿大	丹 麦*	美 国	新西兰**	挪 威	瑞 典	芬 兰
静脉栓塞的预防			X	X				X
麻醉类型			X	X				X
引流管使用情况								X
骨移植				X	X			
医生手术经验				X	X			X

注：* 网站上无可用数据，但丹麦骨科常用数据库(Danish Orthopaedic Common Database, DOF)中有总结。

** 网站上无可用数据，表中的相关信息来源于年度报告。

参 数	膝 关 节							
	澳大利亚	加拿大	丹 麦*	美 国	新西兰**	挪 威	瑞 典	芬 兰
性别	X	X	X	X	X	X	X	X
年龄	X	X	X	X	X	X	X	X
美国麻醉医师协会评分	X			X	X	X	X	X
其他合并症评分								
身高	X			X	X		X	X
体重	X		X	X	X		X	X
医院	X	X	X	X		X	X	X
医生	X	X		X		X	X	X
日期	X	X	X	X	X	X	X	X
既往膝关节手术			X			X	X	
首要诊断	X	X	X	X	X	X	X	X
初次手术详细信息	X	X		X	X	X	X	X
膝关节评分			X					
功能分组			X					
左、右侧	X	X	X	X		X	X	X
翻修诊断	X	X	X	X	X	X	X	X
再次手术的类型			X	X		X	X	
手术入路	X		X	X	X	X		X
输血情况			X				X	
体位						X		
微创						X	X	
假体详细信息	X	X	X	X	X	X	X	X
固定类型	X	X	X	X		X	X	X
固定详细信息		X	X	X			X	X
手术室类型			X		X	X		
手术时间						X	X	X
围术期并发症			X	X		X		X
导航/机器人	X						X	
骨缺损						X		
依赖于影像的工具	X							

(续表)

参 数	膝 关 节							
	澳大利亚	加拿大	丹 麦*	美 国	新西兰**	挪 威	瑞 典	芬 兰
髌骨假体	X			X				
占位器使用情况	X							
骨移植			X	X				
静脉血栓的预防				X			X	X
局部浸润镇痛							X	
引流管使用情况							X	X
围术期抗生素							X	X
医生经验				X				X
麻醉类型				X			X	X
患者个性化工具				X				

注：* 网站上无可用的数据，但丹麦骨科常用数据库(DOF)中有总结。

** 网站上无可用的数据，表中的相关信息来源于年度报告。

第二部分

髋和膝

PART II HIP AND KNEE

1 预防

1.1 宿主相关

Richard Iorio, Zlatan Cizmic, James E. Feng, Setor Kunustor

问题 1: 关于 SSI 和 PJI 风险,择期初次人工 TJA 的绝对和相对禁忌证是什么?

推荐: 在同侧肢体存在感染病灶是择期关节置换术的禁忌证,除非感染完全得到控制。对于患有未控制好的疾病,如糖尿病、营养不良、慢性肾功能疾病及合并其他会增加 SSI 和 PJI 风险疾病患者,TJA 应该推迟。

证据强度: 强。

代表投票: 同意: 90%;反对: 7%;放弃: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

免疫抑制和 RA(相对可改善)/证据等级: 中度

目前关于免疫抑制患者的 PJI 风险研究主要集中在接受器官移植的患者(后续篇章讨论),以及接受生物制剂和非生物制剂改善病情的抗风湿药物(DMARD)的患者。日本学者 Momohara 等比较了使用生物制剂 DMARD 和非生物制剂的 DMARD 的类风湿关节炎患者关节置换术后感染风险^[1]。需要注意的是,非生物制剂 DMARD 在围术期连续使用,但是根据英国风湿学会和日本风湿学院的指南,生物制剂 DMARD 停用 2~4 周(基于半衰期)。使用生物制剂 DMARD 的患者术后 SSI 的 $OR = 5.69$ (95% CI 2.07~15.61)。而且,多因素 logistic 回归分析模型发现肿瘤坏死因子抑制剂是影响最大的生物制剂,其中使用英夫利昔单抗的患者术后 SSI 的 $OR = 9.8$ (95% CI 2.41~39.82),使用依那西普的患者术后 SSI 的 $OR = 9.16$ (95% CI 2.77~30.25)。另一项日本医院监测研究表明,使用生物制剂 DMARD 的患者术后 SSI 的 $OR = 2.12$ (95% CI 1.48~3.03)^[2]。

相反地,丹麦数据库研究表明,用生物制剂 DMARD 和非生物制剂的 DMARD 患者,关节置换术后 PJI 风险没有显著性差别(HR 1.61, 95% CI 0.70~3.69)^[3]。此外,手术 90 天以内使用糖皮质激素的患者术后 1 年 PJI 的风险增加(OR 2.31; 95% CI 1.09~4.89)。最后,类风湿性关节炎的患者术后 1 年内 PJI 风险比骨关节炎的患者高(OR 1.59; 95% CI 1.23~2.04)。

ACR 和 AAHKS 最近发布了关于生物制剂和非生物

制剂的 DMARD 药物使用指南,该指南建议围术期基于药物的半衰期停用生物制剂 DMARD。然而,停用可能仍然不能消除其曾经使用而带来的感染风险。通常来说,传统的非生物制剂 DMARD 在围术期可以继续使用。

关节内注射(可改善)/证据强度: 强

Cancienne 等开展了一项匹配队列研究,他们根据最近一次接受关节腔注射与关节置换手术的时间,将接受关节腔内糖皮质激素注射的患者分为 3 组(0~3 个月、3~6 个月、6~12 个月),将关节置换手术前没有接受过关节腔内注射的患者作为匹配对照组,结果发现在术前 0~3 个月内接受过关节腔注射激素的患者,术后 3 个月(OR 2.0; 95% CI 1.6~2.5; 2.60% vs. 1.33%) 和 6 个月(OR 1.5; 95% CI 1.2~1.8; 3.41% vs. 2.34%) 时表现出更高的假体周围感染的比率。对于术前 3 个月之前接受过关节腔注射皮质激素的患者,没有观察到术后更高的 PJI 概率。Schairer 等一项类似的研究,纳入 173 958 例患者,研究发现术前 0~3 个月接受过关节腔注射激素的患者,术后 0~3 个月(HR 1.52), 3~6 个月(HR 1.46) 和 6~12 个月(HR 1.39) 的感染风险也增加^[5]。与 Cancienne 等研究结果相似,他们发现在术前 3 个月之外关节腔注射过糖皮质激素并没有增加 PJI 的概率。

术前 1 年内关节腔内注射激素的次数,也可能对术后 PJI 的风险有影响。Chamber 等研究发现,关节腔内注射过 2 次或以上激素的患者,相比于只注射过一次的患者,感染比率更高(OR 3.30; 2.0% vs. 6.6%),与 Cancienne 和 Schairer 等研究类似,Chambers 等研究也将术前关节腔内注射过黏弹性补充剂的患者排除在研究队列之外。

目前已经有系统综述和 meta 分析尝试探讨关节腔内注射对术后 PJI 的影响,然而前瞻性随机对照研究的缺乏和不同类型的研究设计给结果带来混杂因素,结论不一致^[6-9]。此外,由于 TKA 后 PJI 的比例约为 3%^[10],而 THA 后感染的比例为 0.4%~2.2%^[11,12],因此目前的研究不足以发现 PJI 的差异。

目前已经有强烈的支持性证据表明,在关节内注射激素以后,关节置换手术应该至少延迟 3 个月。同时关节外科医生应该考虑在术前 3 个月到 1 年内关节腔内注射过激素,是关节置换手术相对禁忌证。然而以后需要更大的队列或者随机对照研究来评估术前关节腔内注射是否真正会增加关节置换术后的感染率。目前还没有关于关节腔内注射黏弹性补充剂是否增加关节置换术后感染的证据。

BMI≤20(可改善)/证据强度:中等

Manrique 等一项纳入 28 个患者的病例对照研究表明,低体重(BMI<18.5)增加了术后 SSI 的概率(11.1% vs. 0.0)。然而,Anoushiravani 等一项纳入 4 665 例 TJA 患者的研究发现,低体重指数患者术后 PJI 的风险更低(OR 0.23;95%CI 0.09~0.61)^[13]。类似的,低体重指数的患者和肥胖患者相比,术后 PJI 的比率没有区别^[14]。目前关于低体重指数的患者是否容易发生术后 PJI 的证据是模棱两可的。然而,由于低体重指数的患者术后出现并发症的数量较多,关节置换术是一个相对的禁忌证,并且在关节置换术前患者的全身状况应该优化。

肥胖(可改善)/证据强度:强

Werner 等开展了一项回顾性的研究,该研究纳入 891 567 例患者,并根据患者 BMI 分为 4 组,非肥胖组、肥胖组、病态肥胖组和超级肥胖组^[15]。结果发现,SSI 的比例随着 BMI 的增加而增加,SSI 的比例在非肥胖组的比例是 0.8%,在肥胖组是 2.6%,在病态肥胖组的比例是 5.2%,而在超级肥胖组的比例是 12.4%。Fu 等一项研究纳入 71 599 例患者,伤口并发症(浅部感染、手术部位深部感染、器官间隙 SSI 和伤口裂开)和 BMI 呈正相关,非肥胖组出现伤口并发症的比例是 0.8%,在一度肥胖的比例是 0.9%,在二度肥胖的比例是 1.0%,在三度肥胖的比例是 1.7%^[16]。此外,营养不良患者术后出现伤口并发症的比例是正常人的 2 倍(2.0% vs. 1.0%)。在低体重和营养不良患者中,应该评估其是否有合并甲状腺功能低下,因为新的研究表明,甲状腺功能低下可能是合并上述两种疾病患者术后出现 PJI 的一个原因。已经有数篇荟萃分析研究表明,肥胖患者术后出现 PJI 的比例增加^[19-21]。目前的指南表明,肥胖人群通过减轻体重,有助于减轻术后 PJI 的风险。因此,肥胖应该作为相对禁忌证,而病态肥胖应该作为绝对禁忌证。然而目前关于减重的方法选择存在较多争议,关于哪一种方法是更好的方法(饮食锻炼法 vs. 医生指导的低卡路里饮食法 vs. 减重手术),目前尚没有

相关的指南。

减重手术(不可改善)/证据强度:强

关于关节置换术前进行减重手术的效果是模棱两可的。Inacio 等的配对队列研究表明,关节置换手术前 2 年以上行减重手术的肥胖患者(浅部 0;深部 1.5%),关节置换手术前 2 年内行减重手术的肥胖患者(浅部 2.0%;深部 1.0%)和没有在关节置换术前行减重手术的肥胖患者相比(浅部 1.2%;深部 0.5%),减重手术并没有降低术后 1 年内深部感染或者 30 天内表浅感染的比例^[22]。Watts 等研究发现,与按照 BMI 配对的对照组患者相比,行减重手术患者并没有出现更低的感染比例。可能的原因是,关节置换术前行减重手术的患者,体重指数的减低可能会降低术后感染的风险,但是因为减重带来的营养不良却增加了术后感染的风险。根据患者是否出现营养不良进行分层研究,可能有助于评估减重手术患者感染的风险。

营养不良(可改善)/证据强度:强

接受关节置换手术的患者合并营养不良的比例为 27%~50%^[24-26]。营养不良患者可以用很多不同的指标来进行描述,包括血清白蛋白<3.5 g/dL,总淋巴细胞计数<1 500/mm³,转铁蛋白<200 mg/dL^[27,28]。很多综述已经表明,营养不良的程度和术后出现伤口愈合不良、伤口持续的渗液、假体周围感染和清创灌洗术失败相关^[29-35]。Lavernia 等一项队列研究表明,术前白蛋白<3.5 g/dL 的患者,术后出现 PJI 的比例是 4.54%,而对照组是 2.06%。很多其他研究已经表明,营养不良是术后住院时间延长和术后 SSI 和 PJI 的危险因素^[33,37]。Kamath 等一项纳入 779 例初次关节置换患者的前瞻性研究表明,术前白蛋白<3.5 g/dL 比例是 15%^[38]。一项单独的配对队列研究发现,营养不良(清蛋白<3.5 g/dL)是术后 PJI 的独立危险因素(调整后的 OR 3.00, 95%CI 1.56~5.75)^[39]。在一项根据倾向性评分匹配的回顾性研究中,从 ACS-NSQIP 登记数据库中纳入 34 800 例 TKA 病例,Fu 等发现术前低白蛋白血症是术后出现多种并发症的强危险因素(OR 1.78, 95%CI 1.20~2.64)^[16]。一项纳入 49 603 例关节置换手术的对照队列研究表明,术前低白蛋白血症的比例是 4%,导致患者术后出现伤口周围感染的风险增加(RR 2.0, 95%CI 1.5~2.8)^[40]。

Jaberi 等一项回顾性队列研究表明,营养不良的关节置换手术患者术后更容易出现深部感染,并且需要进一步的清创灌洗^[28]。而这些接受清创灌洗的患者中有 35%在清创术后仍然失败。Bohl 等发现低白蛋白血症的患者,术后因为感染而翻修的风险增加 3 倍(RR 3.8, 95%CI 3.4~4.3),并且因无菌性松动行翻修术后 30 天内出现 PJI 风险增加 2 倍(RR 2.1, 95%CI 1.2~3.5)^[41]。一项纳入 501 例关节翻修的对照队列研究表明,术前至少一个实验室指标异常提示的营养不良的比例是 51%(OR 2.3, 95%CI 1.5~3.5)^[32]。多因素分析之后,Yi 等发现术前营养不

良是术后慢性感染性失败($OR\ 2.131, 95\%CI\ 1.294\sim 3.512$)和无菌性松动翻修术后急性 PJI($OR\ 5.858, 95\%CI\ 1.317\sim 26.057$)的一项重要的危险因素。术前合并严重营养不良患者初次关节置换术后出现 PJI 和 SSI 的风险显著增加,并且翻修术后出现失败和感染的发生率更高。

因此营养不良是关节置换手术的相对禁忌证,然而目前的指南尚无推荐哪些人群需要术前筛查是否存在营养不良。严重的营养不良(白蛋白 $<3\text{ g/dL}$)应该被视为绝对手术禁忌证。

糖尿病(可改善)/证据强度:强

糖尿病患者行人工关节置换术后与 PJI 相关的结果目前存在争议。一项 56 216 例初次膝关节置换术后的回顾性队列研究表明,糖尿病患者出现术后 PJI 风险是非糖尿病患者的 1.28 倍。中国的 Lee 等一项纳入 1 133 例初次 TKA 的研究发现,糖尿病患者术后出现 PJI 的风险是对照组的 6 倍($OR\ 6.07; 95\%CI\ 1.43\sim 25.75$),另一项针对中国患者的研究显示,糖尿病患者术后出现 PJI 的风险是对照组的 5.47 倍($95\%CI\ 1.77\sim 16.97$)。数项荟萃分析研究表明,糖尿病患者术后 PJI 风险明显增高^[19,42,44~48]。

相反地,另一项基于梅奥诊所关节数据登记中心的高质量研究表明,在调整年龄、性别、BMI、手术类型(TKA 或 THA)、ASA 评分和手术时间之后,糖尿病不是术后 PJI 的危险因素^[49]。Martinez-Huedo 等对一项高质量回顾性研究表明,糖尿病患者 THA($0.46\% vs. 0.44\%$)和 TKA($0.24\% vs. 0.24\%$)后 PJI 的风险并没有明显增高^[50]。与 Mayo 关节登记中心的研究结果类似,本研究匹配了两组患者的年龄、手术年份和合并症(改良的 Elixhauser 合并症指数)。总的来说,他们发现糖尿病并不是术后 PJI 的危险因素,相反一些混杂因素,如糖尿病的靶器官损害(慢性肾脏疾病或血管疾病等),可能是导致这些人群发生 PJI 的原因。

关于围术期血糖和术前 HbA_{1c}的一些监测研究结果报道也不一致^[49,51~56]。梅奥诊所关节登记中心的研究表明,在仅调整年龄和性别之后,围术期血糖和术前 HbA_{1c}水平就跟术后 PJI 没有相关性了^[49]。Iorio 等研究发现,出现 PJI 的糖尿病患者的 HbA_{1c}(平均 6.2%;范围 5.1%~11.1%)和出现 PJI 的非糖尿病患者的 HbA_{1c}(平均 6.92%;范围 4.7%~15.1%)没有明显统计学差异。Chrastil 等研究发现,当围术期的最高血糖浓度超过 194 mg/dL 时,术后 PJI 的风险会急剧增加($HR\ 1.44; 95\%CI\ 1.10\sim 1.89$),但是 HbA_{1c} $>7\%$ 的患者 PJI 风险并未显著增高^[53]。通过作图我们可以发现,当术前 HbA_{1c}的水平超过 8%~9%时,PJI 的风险急剧增加。类似的,当血糖浓度超过 200 mg/dL 时,术后 PJI 的风险也明显增加。Shohat 的一项荟萃分析研究表明,术前 HbA_{1c}和术后 PJI 无明显统计学显著相关性($OR\ 1.49, 95\%CI\ 0.94\sim 2.37$),并且纳入的不同研究之间异质性很大($I^2\ 81.32\%$;

$P<0.0001$)。

糖尿病的诊断、术前的高血糖和高糖化血红蛋白并不是术后 PJI 的直接危险因素,反而是患者合并多种内科疾病的间接指标(慢性肾脏疾病、外周血管疾病等)。对于血糖控制良好的糖尿病患者来说,术后 PJI 的风险并没有明显增加。然而,对于血糖没有控制好的糖尿病患者来说,进一步的评估和优化是必须的,尤其是一些靶器官损害和其他相关的合并症。围术期血糖和 HbA_{1c}升高预测术后 PJI 的能力是值得质疑的,但是围术期仍然需要优化血糖和 HbA_{1c}。严重控制不佳的糖尿病是关节置换的一个绝对禁忌证(比如血糖浓度超过 200 mg/dL),对术前 HbA_{1c}为 8%~9%,或者血糖水平为 180~200 mg/dL 的患者来说,需要考虑在术前适当的优化血糖和 HbA_{1c}。

慢性肾脏疾病(可改善)/证据强度:强

Cavanaugh 等一项回顾性研究表明,合并有慢性肾脏疾病或者是终末期肾脏疾病的患者相比于没有肾脏性疾病的患者来说,术后出现伤口感染的比例增加($OR\ 1.59; 95\%CI\ 1.14\sim 2.21$)^[57]。当根据患者是否需要行血透进行分层时,需要进行肾脏透析的患者,术后出现伤口感染的风险明显增加($OR\ 2.44; 95\%CI\ 1.27\sim 4.70$)。当和因慢性肾脏疾病或者终末期肾脏疾病而接受肾移植的患者相比,需要行肾透析的患者表现也更差($OR\ 2.92; 95\%CI\ 1.93\sim 4.42$)。

不需要进行肾脏透析的患者的伤口感染或者 PJI 的风险尚不确定。Kildow 等和 Erkokak 等两项单独的大型数据库数据研究表明,合并有慢性肾脏疾病的患者相比于没有慢性肾脏疾病的患者,其术后出现伤口感染或者 PJI 的风险并没有显著增加。然而需要注意的是,在 Cavanaugh 等研究中,患者的匹配做得更好,并且在大的数据研究当中,评估慢性肾脏疾病的进展严重程度是很难的。

在一项基于医疗数据库的研究当中,患者被分为五组,患有糖尿病的患者行 THA(DM/THA 组)、患有糖尿病和慢性肾脏疾病患者行 THA(DM/THA/CKD 组)、患有糖尿病且需要透析的患者行 THA(DM/THA/HD 组)、患有糖尿病且做了肾脏移植的患者行 THA(DM/THA/RT 组)及基于年龄和性别匹配的对照组。随访 90 天 PJI 的风险随着合并症的增加而增加(DM/THA: $OR\ 2.85; 95\%CI\ 2.54\sim 3.19$, DM/THA/CKD: $OR\ 4.19; 95\%CI\ 3.58\sim 4.91$, DM/THA/HD: $OR\ 6.61; 95\%CI\ 4.25\sim 10.27$)。DM/THA/RT 组与对照组相比,术后 90 天内 PJI 的风险并没有增加($OR\ 1.12; 95\%CI\ 0.60\sim 2.07$),但是两年之后 DM/THA/RT 组与对照组相比,PJI 的风险增加($OR\ 1.45; 95\%CI\ 1.04\sim 2.04$)。与之前的一些研究相比,糖尿病患者出现 PJI 的风险可能受到慢性肾脏疾病的协同作用影响。这一风险也与 Cavanaugh 等报道的研究结果相似($OR\ 2.03; 95\%CI\ 1.53\sim 2.7$)^[57]。

总结来说,合并有慢性肾脏疾病的患者,术后出现伤

口感染的风险增加,但是需要分层分析来评估他们的风险。目前的证据表明,患有终末期肾脏疾病且需要透析的患者相比不需要透析的慢性肾脏疾病和肾脏移植的患者预后更差。因此在做关节置换手术之前,透析的患者需要评估是否需要做肾移植,以减少术后出现 SSI 或者 PJI 的风险。

凝血功能障碍(不可改善)/证据强度:中等

关于凝血功能障碍和伤口或者假体周围感染风险的相关对比研究有限,大部分研究仅报道了疾病的自然史或者是发生率。Cancienne 等将患有血友病或 von Willebrand 疾病的两组患者和没有凝血功能障碍的匹配对照组患者行初次膝关节置换术后的 PJI 率相比^[58],随访 3 个月时,血友病患者术后出现 PJI 的风险是对照组的 1.5 倍(95%CI 1.2~2.0),von Willebrand 病患者术后出现 PJI 的风险是对照组的 1.4 倍(95%CI 0.9~2.1)。在术后 6 个月时,两组患者的术后 PJI 风险相似(血友病 OR 1.6;95%CI 1.4~2.0;von Willebrand 病 OR 1.5;95%CI 1.1~2.0)。关于凝血障碍性疾病基于数据库的大队列研究结果不一^[18,59-61],然而这些研究都没有进行导致凝血功能障碍原因(例如维生素 K 缺乏、von Willebrand 病等)的亚组分析,因此可能会对结果产生混杂影响。

目前,Cancienne 等研究是目前已知的评估凝血功能障碍对 PJI 影响最大宗对照研究。患有凝血功能障碍的患者由于关节积血,导致术后出现 PJI 的可能性增加。这些患者的围术期处理,尤其是关于静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的预防,是非常具有挑战性的。患凝血功能障碍是 TJA 的相对禁忌证。

手术关节既往感染史(不可改善)/证据强度:强

Pugely 等回顾性研究表明,既往有手术关节感染史的患者行择期初次 TJA 之后伤口感染风险是无关节感染史患者的 5 倍(95%CI 2.3~10.9)^[62]。类似的,一项关于 RA 患者的研究表明,关节感染史会增加关节置换术后 PJI 的可能性(OR 5.4;95%CI 1.87~16.14)^[63]。既往关节感染病史的患者应该检测 ESR 和 CRP 以排除活动性感染的可能性。对于活动性感染的患者,手术应该推迟。

急性感染(可改善)/证据强度:强

系统性或者局部软组织感染与 TJA 后血源性或直接种植感染相关^[64-70]。关节炎关节的急性感染也被证实大大增加 TJA 后 PJI 的风险^[71,72]。一项回顾性的病例对照研究发现,活动性的葡萄球菌菌血症和 SSI 风险增加相关(OR 4.87;95%CI 1.44~15.35)^[73]。更有趣的是,Radtke 等发现 THA 术前 15 个月内的全身性产超广谱 β -内酰胺酶的细菌感染增加了术后 PJI 的风险^[74]。Grammatico-Guillon 等发现,TJA 前活动性溃疡的患者术后 PJI 的可能性比无活动性溃疡患者高(HR 2.55;95%CI 1.94~3.35)^[75]。作者也证实,合并有泌尿系炎性疾病的患者关节置换术后伤口感染的风险增加。然而,RCT 和 meta 分

析发现,无症状性菌尿并不增加术后 PJI 的可能性^[76,77]。而且,PJI 培养的细菌和尿培养的细菌也不一样。大的数据库研究和回顾性综述也证实泌尿系感染和术后 PJI 无明显相关性^[59,60,78]。

总的来说,为了预防 PJI 的灾难性后遗症,关节、血液或者局部组织的活动性感染是 TJA 的绝对禁忌证,并且应该在手术前处理好。

HIV(可改善)/证据强度:中等

在一项基于国家住院患者样本数据库的队列研究中发现,HIV 患者出现 SSI 风险增加 2.78 倍(95%CI 1.15~6.72)^[79]。Schairer 等发现,HIV 感染的患者和获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的患者术后 PJI 的风险增加 2.06 倍(95%CI 1.31~3.26),但是 HIV 感染和 AIDS 两组患者无明显差别。Tan 等研究也发现,AIDS 患者术后 PJI 的风险增加 4.44 倍(95%CI 2.47~7.99)。然而最近的队列研究表明,如 Capogna 等(OR 6.6;95%CI 0.64~61.0)和 Lin 等(OR 3.8;95%CI 0.06~76.75)研究并未发现 HIV 感染患者的 PJI 风险增加。这些研究结果的差异可能和现在 HIV 逆转录病毒药物和治疗方案的疗效提高有关。

HIV 患者应该筛查是否合并肝炎病毒感染并同时治疗好。HIV 患者同时合并丙型肝炎病毒感染的比率为 23.2%~37.0%,而同时合并乙型肝炎病毒感染的比率为 10.1%~24.0%^[80,83]。Kildow 等一项匹配队列研究将患者分为 HIV 组、HBV 组、HCV 组、HIV 合并 HBV 或者 HCV 组和 HIV 阴性组^[84]。结果发现 HIV 患者在初次 TKA/THA 术后 90 天和初次 THA 术后 2 年时 PJI 风险与 HIV 阴性患者无差异。相反的,HIV 合并 HBV 或者 HCV 组患者在初次 TKA 术后 90 天(OR 2.32;95%CI 1.27~4.25),以及初次 THA(OR 2.17,1.48~3.18)和初次 TKA(OR 2.67,1.59~4.47)后 2 年时 PJI 风险均比 HIV、HBV 和 HCV 均阴性的对照组患者高。

类似地,一项荟萃分析表明 HIV 合并血友病的患者术后 PJI 的风险是未合并血友病 HIV 患者的 5.28 倍(95%CI 2.24~11.98)^[85]。该研究同时分析了是否进行 HAART 会对 PJI 产生影响,结果发现 HAART 组术后 PJI 风险是无治疗组的 0.12 倍(95%CI 0.03~0.44)^[57]。

目前推荐 HIV 患者在行 TJA 之前需要先行 HAART,无论 CD4⁺细胞数量和病毒载量多少。未治疗的 HIV 患者是 TJA 的绝对禁忌证。然而,由于临床研究本身的特点,目前没有研究证实 CD4⁺细胞数量和病毒载量与 PJI 的关系。目前推荐接受 HAART 患者术前的 CD4⁺细胞数量应该至少 ≥ 200 。

MRSA 定植(可改善)/证据强度:强

关于 TJA 患者的 MRSA 定植的研究主要为小样本研究,研究结果高度异质。Kalmeijer 等发现鼻腔定植金黄色葡萄球菌是术后伤口感染金黄色葡萄球菌的独立危险

因素($RR\ 16.0, 95\%CI\ 3.1\sim 82.2$)^[86]。MRSA 定植的初次 THA 患者术后出现 SSI 的可能性是无 MRSA 定植患者的 4.46 倍($95\%CI\ 1.12\sim 17.82; 5.26\% vs. 1.17\%$)^[87]。类似地,初次 TKA 患者术后出现 SSI 的可能性是无 MRSA 定植患者的 5.61 倍($95\%CI\ 1.81\sim 17.38; 7.32\% vs. 1.3\%$)。另一项回顾性的研究表明,MRSA 定植的患者术后出现 PJI 的风险是无 MRSA 定植患者的 3.97 倍($95\%CI\ 1.49\sim 10.54$)^[88]。金黄色葡萄球菌定植还和频繁吸烟、翻修手术和 BMI>30 有叠加效应,使出现 PJI 的风险增加 3~12 倍^[89]。很多骨科和普通外科的前瞻性研究和系统性综述也证实入院时筛查金黄色葡萄球菌并使金黄色葡萄球菌去定植是有效的^[90,91]。

金黄色葡萄球菌筛查和治疗快速、廉价而简便,应该在所有患者手术前进行。少数患者金黄色葡萄球菌定植难以治疗并呈长期携带状态。尽管这类患者术后 PJI 风险增加,持续性的金黄色葡萄球菌定植是择期 TJA 的相对禁忌证,但是可以通过在术中局部使用万古霉素来解决这一问题。然而万古霉素的使用与急性肾损伤的风险之间必须进行权衡取舍^[92]。

非 MRSA 细菌皮肤定植(可改善)/证据强度:强

术前采用氯己定来消毒皮肤有助于减少 SSI。Kapadia 等一项随机对照研究表明,手术前晚或者入院当天采用氯己定浸染的衣服相比对照组可以将术后 1 年的 PJI 率减少 2.5% ($2.9\% vs. 0.4\%$) ($OR\ 8.15; 95\%CI\ 1.01\sim 65.6$)^[93]。之前同一中心的普通外科患者的一项前瞻性队列研究也得到了类似的结果^[94,95,96]。

肝脏疾病/证据等级:强

肝炎(可改善)·中国台湾 Kuo 等一项纳入 3 435 例初次 TKA 患者的回顾性研究表明,合并有 HBV 的男性是无 HBV 男性术后出现 PJI 的 4 倍($OR\ 4.32; 95\%CI\ 1.85\sim 10.09$)^[97]。PJI 的风险在 TKA 术后 6 个月至 1 年时最高($HR\ 18.7; 95\%CI\ 1.90\sim 184$),并在 1 年后下降($HR\ 4.8; 95\%CI\ 1.57\sim 14.7$)。作者报道,在术后 1 个月时两组患者 PJI 发生率无明显差别。是否合并有肝硬化和 HCV 感染并不影响 PJI 的发生率。有趣的是,HBV 并不增加女性患者 PJI 的风险。

在一项回顾性的纳入 77 例感染 HCV 的 TJA 患者的匹配对照研究中发现,HCV 并不影响 PJI 的发生率^[98]。然而,HCV 组的两例感染为深部感染,需要进一步手术。而对照组的两例感染为浅部感染,采用静脉抗生素治疗。当将 HCV 组患者分层分析发现,合并肝纤维化的患者出现 PJI 的发生率明显升高($21\% vs. 0$)。Kildow 等利用数据库资源研究了 22 663 例 TJA 患者,发现 HCV 患者在术后 90 天($OR\ 1.96; 95\%CI\ 1.53\sim 2.50$)、2 年($OR\ 1.93, 95\%CI\ 1.66\sim 2.25$)和 HBV 患者术后 2 年的 PJI 风险增加($OR\ 1.66; 1.06\sim 2.59$)^[99]。尽管没有相关对比研究,同时合并 HIV 感染会增加 PJI 感染风险。随着 HCV 治疗

方法的进步,今后需要观察 HCV 缓解与 PJI 结果之间的关系。

肝硬化(可改善)·为了更好地探究肝硬化和肝炎对 PJI 的影响,Jian 等一项匹配对照队列研究纳入 NIS 数据库的 880 786 例 TJA 患者,发现未合并肝硬化的 HBV 患者 PJI 风险没有增加($HR\ 1.22; 95\%CI\ 0.77\sim 1.95$)。然而未合并肝硬化的 HCV 患者 PJI 风险增加 2 倍($HR\ 2.33; 95\%CI\ 1.97\sim 2.76$),合并肝硬化的患者 PJI 风险增加 2.42 倍($95\%CI\ 1.87\sim 3.12$)。丹麦 Deleuran 等一项研究表明,肝硬化患者术后 1 年深部感染的比例比对照组高($OR\ 1.65; 95\%CI\ 0.61\sim 3.56; 3.1\% vs. 1.4\%$)^[100]。

其他关于肝硬化的小样本回顾性研究结果不一。Seol 等回顾性比较了 71 例肝硬化患者接受关节置换和非肝硬化患者的 PJI ($13.5\% vs. 5.6\%$) 和 SSI ($17.6\% vs. 2.8\%$) 发生率^[101],发现并没有统计学差异。研究发现出现外科并发症的大部分患者更可能合并慢性疾病(慢性肾病、糖尿病和高血压)。其他更早的一些研究发现无症状性肝病和重度肝硬化的患者术后出现伤口并发症的风险增加^[102,103]。类似地,Cohen 等一项小样本研究发现肝硬化的某些亚型患者,特别是 Child-Pugh A 和 B 型,接受择期 TJA 后无明显不良事件增加的风险^[104]。

肝移植(不可改善)·关于肝移植后的患者行关节置换后的 PJI 风险,目前的研究都是病例系列研究。其中两个病例系列研究报道 PJI 的总体发生率为 $3.2\% \sim 3.6\%$ ^[105,106]。Ledford 等的队列研究报道,器官移植显著增加 PJI 或 SSI 的风险(3.2%),但是各组(各种器官移植)之间无差别。一项基于 NIS 数据库纳入 4 493 例器官移植手术患者的研究发现,肝移植患者相比肾移植、心脏移植、肺移植和胰腺移植患者术后有更高的伤口感染和 SSI 风险($OR\ 3.90, 95\%CI\ 1.4\sim 3.9$)^[57]。

HBV、HCV、肝硬化和肝移植是关节置换手术的相对禁忌证。然而,HCV 和肝硬化都是可以通过 HCV 免疫治疗或者移植手术来改善的危险因素。初步的证据表明 TJA 之前应该开始 HCV 治疗。此外,肝硬化的程度和可能的风险可以根据凝血功能来评估。由于缺乏肯定的证据,目前无法强烈推荐在 TJA 之前是否需要 HCV 免疫治疗、肝硬化患者状态优化或者进行肝移植手术。患有终末期肝脏疾病的患者应该评估其肝功能和凝血功能,如果有凝血功能异常,手术应该推迟。

长期使用抗凝药物(无法调节)/证据强度:低

Simpson 等一项匹配病例对照研究发现,术前长期的华法林治疗导致 TKA 患者在术后 48 小时出现大量的血肿($26.8\% vs. 7.3\%$)、浅部感染($16.8\% vs. 3.3\%$)、深部感染($6.0\% vs. 0$) 和返回手术室行冲洗 ($4.7\% vs. 0.7\%$)^[107]。亚组分析表明,需要采用肝素桥接治疗的患者术后深部感染率显著高于继续华法林组。另一项类似的匹配病例对照研究也发现深部感染($9\% vs. 2.2\%$)和浅部

感染率显著增加(13.5% vs. 2.2%)^[108]。

由于缺乏高等级的确定性证据或治疗指南,建议服用华法林的患者应该评估其他危险因素,并在术前进行优化以降低 PJI 风险。接受华法林治疗的患者应该避免使用肝素桥接治疗,除非绝对必须。需要进一步研究 INR 以及肝素类似物(如 Xa 因子抑制剂)和感染之间的关系。

饮酒(可改善)/证据等级:强

最近的荟萃分析发现饮酒会使 TJA 后 PJI 的风险增加 1 倍(OR 1.88, 95%CI 1.32~2.68)^[44]。Wu 等也报道了中国患者类似的结果(OR 2.95; 95%CI 1.06~8.23)^[45]。一项纳入 880 786 例患者的大样本回顾性匹配对照研究也发现饮酒增加 TJA 后 PJI 的风险(HR 1.64, 95%CI 1.38~1.95),并且饮酒导致的肝硬化会进一步增加风险^[82]。Grammatico-Guillon 等回顾性分析了 32 678 例法国患者数据发现,酒精滥用显著增加 SSI 的风险(HR 2.47, 95%CI 1.67~3.63)^[75]。Radtke 等也证实了酒精滥用对 PJI 的重大影响,回顾性分析 566 例 THA 患者后,酒精滥用使术后 18 个月 PJI 的发生率增加 5.59 倍(95%CI 1.14~27.33)。因此酒精目前已经被证实会增加 TJA 术后 PJI 的风险^[18, 59-61, 109, 110]。尽管目前没有确定 TJA 前多久戒酒,一般建议至少提前 4 周戒酒以便逆转身体的生理异常状况,因为这些生理异常状况会使患者术后增加并发症的风险。

饮酒的患者应该视患者具体情况个体化评估。过度饮酒是可以调节的危险因素,是择期 TJA 的相对禁忌证,患者术前需要戒酒 4 周。然而,具有良好社会经济学适应功能的患者可能不需要推迟手术时间。

吸烟(可改善)/证据强度:强

最近的一项综述报道美国人群中吸烟者的比例为 18%,这些人群 TJA 术后出现深部感染的风险比一般人群增加 3.5 倍^[112]。肥胖人群中吸烟比例上升,同时吸烟且肥胖的人群术后感染的风险是非吸烟非肥胖人群的 8 倍^[88]。Maoz 等研究发现,吸烟、金黄色葡萄球菌定植和 BMI>30 增加了 PJI 的风险(OR 12.76; 95%CI 2.47~66.16)^[89]。另一项 2:1 的匹配队列研究也报道了吸烟者人群(3.6%)手术并发症显著高于非吸烟者(0)。此外,大部分吸烟患者的翻修手术都是由于感染所致^[113]。Duchman 等基于 ACS NSQIP 数据库的研究发现,吸烟者 TJA 术后伤口并发症增多(OR 1.47, 95%CI 1.21~1.78)^[114]。在另一项类似的大样本数据库研究中, Kremers 等也发现了吸烟者外科手术并发症风险高(HR 1.7, 95%CI 1.1~2.6)^[115]。尽管 Singh 等没有发现吸烟者比不吸烟者 SSI 的风险更高,但是他们发现 PJI 的风险前者比后者高(HR 2.28, 95%CI 0.99~5.27)^[116]。Sahota 等采用倾向性评分匹配的方法分析了 12 588 例 TJA 患者的结果,发现术后 30 天内的手术并发症吸烟组(2.5%)相比非吸烟组(1.4%)更高(OR 1.84, 95%CI 1.21~2.80)。在

THA/TKA 联合病例队列中,吸烟组术后 30 天深部 SSI 的发生率也更高(1.1%)。亚组分析进一步发现,活跃的吸烟者 THA 术后 30 天深部 SSI(1.3%)发生率和 TKA 术后浅表 SSI 发生率也显著高于对照组(1.8%)^[117]。Gonzalez 等一项前瞻性基于医院登记数据库的研究发现,吸烟者比戒烟者 1 年内 PJI 发生率高,但这两组患者均比从不吸烟者高(HR 1.8, 95%CI 1.04~3.2)。手术 1 年之后, PJI 的发生率略微下降,但是仍然比不吸烟者高(HR 1.12, 95%CI 0.64~2.04)^[118]。一项纳入 6 篇 RCT 的荟萃分析证实,戒烟使术后并发症的发生率相对降低 41%。作者根据 15 项观察性研究结果分析发现,手术前戒烟显著降低术后伤口愈合的并发症(RR 0.73, 95%CI 0.61~0.87)^[119]。另一方面, Azodi 等报道,吸烟量大的患者术后并发症的风险高^[120]。而且,通过多因素逻辑回归分析调整后发现,吸烟最厉害的患者出现系统性并发症的风险增加 121%(OR 2.21; 95%CI 1.28~3.82)。吸烟是一项独立的可改善的危险因素,与其他内科并存疾病共同作用时,可显著增加 SSI 和 PJI 的风险。因此,活跃的吸烟者,特别是重度吸烟者,是 TJA 术的相对禁忌人群,除非停止吸烟 4 周以上。

静脉药物滥用(intravenous drug abuse, IVDA)(可改善)

静脉药物滥用者通常合并 HIV 感染,导致治疗的难度和风险增加。之前的回顾性研究表明,IVDA 患者出现感染性关节炎是非 IVDA 的 4 倍^[121, 122]。Lehman 等回顾性研究也报道了 IVDA 和(或)HIV 患者出现 PJI 的比例更高^[123]。IVDA 患者出现 PJI 的风险(25%)是仅 HIV 阳性患者(14%)的 2 倍。当患者同时合并 IVDA 和 HIV 时,术后出现 PJI 的风险高达 40%。最近的研究证实,IVDA 是 THA 术后出现 PJI 的独立危险因素,并导致骨科手术后 PJI 的风险增加^[109, 124]。初次 TJA 术后,IVDA 还继续影响后期的翻修手术。Su 等报道,IVDA 患者 PJI 术后 2 年只有 25%的患者无再次感染,而对照组 2 年无感染生存率是 96%^[125]。Pitta 等前瞻性研究了 405 例失败的初次 TKA 患者发现 IVDA 是 TKA 失败的独立危险因素,并且使翻修手术的失败率增加 5 倍^[126]。两项回顾性的研究发现,IVDA 患者在 THA 和 TKA 术后 1 年的失败率高达 50%,导致翻修手术复杂和 17%的截肢率^[126]。IVDA 的患者不可接受的 PJI 感染率、复杂的挽救性手术以及初次和翻修手术的高失败率导致 IVDA 成为 TJA 手术的绝对禁忌证。IVDA 患者应该接受相应的治疗,并且至少要在停止 IVDA 后 1 年才可考虑 TJA。

骨坏死(不可改善)/证据强度:中度

关于骨坏死与 SSI/PJI 关系的研究结果高度矛盾。目前 3 篇相关研究均是基于来自 Kaiser Permanente 关节置换登记中心的数据,其中 Namba 的两篇分别基于 THA 和 TKA 的研究,采用类似的方法评估骨坏死对 SSI 和 PJI 的影响^[42, 129]。两篇研究均表明骨坏死与 SSI 和

PJI发生率升高相关。然而, Singh 等^[130]另一篇研究和 Namba 的研究有很多位作者是相同的, 但是将 Namba 的 8 年数据库延伸到 11 年, 发现骨坏死并不增加 SSI 和 PJI 的发生率。由于目前已有的研究结果相互矛盾, 并且存在较高的研究偏倚, 目前认为骨坏死不是 SSI 和 PJI 的强危险因素。

年龄(不可改善)/证据等级: 中等

关于年龄是否增加 PJI 的证据不一致。Chen 等荟萃分析表明, 年龄与 PJI 无相关性^[46]。另一项纳入 8 项研究的分析也显示年龄与 PJI 不相关。但是, 有两项研究发现大于 75 岁增加初次 THA 的 SSI 发生率^[131,132]。

性别(不可改善)/证据等级: 中度

性别对 PJI 影响的相关证据也不一致。尽管一些研究表明女性在 TJA 术后 PJI 的风险增加, 其他研究结论却相反。在一项纳入 8 个研究的荟萃分析中, Chen 等发现男性在 TKA 术后比女性感染风险更高^[46]。最近的纳入 28 项研究的多因素分析证实了前述的结论^[19]。

种族(不可改善)/证据等级: 强度

数据综合分析表明黑种人和西班牙人相比白种人术后 PJI 和 SSI 的风险更高^[42,61,133]。

居住位置(不可改善)/证据等级: 有限的

中国的研究发现农村患者术后感染的比例比城市患者高^[45]。然而, 这可能是一个国家医疗系统架构的结果, 而不是地理位置造成的。

髌、膝关节置换(不可改善)/证据强度: 强

与 THA 相比, TKA 术后出现 PJI 的风险更高^[73,134]。

低体重(可改善)/证据等级: 强

有 3 项研究比较了低体重(BMI<18.5)、正常体重和超重的三类人群, 结果发现 PJI 的风险三组没有差别^[13,14,129]。

高血压(可改善)/证据等级: 强

4 项大样本研究的数据综合分析发现, 高血压和 PJI 无明显相关性^[18,59,60,135]。

社会经济地位(不可改善)/证据等级: 强

很多一致性的证据已经证实, 低收入会增加 PJI/SSI 的风险^[136-138]。

电解质(可改善)/证据等级: 强

目前没有证据证明电解质紊乱和 PJI/SSI 风险有相关性^[18,62]。

抑郁(可改善)/证据等级: 强

研究证据表明抑郁和精神疾病与 PJI 风险增加有相关性^[18,59,60]。

激素(可改善)/证据等级: 中等

一项纳入 4 项研究的荟萃分析证实, 激素治疗史会增加 TKA 术后感染的风险^[46]。Zhu 等在另一项纳入 5 项研究的汇总分析中发现, 激素治疗和 TJA 术后 PJI 风险增加相关^[48]。最近一项纳入 10 项研究的汇总分析的结果和前述研究结论一致^[19]。

心血管疾病(可改善)/证据等级: 强

7 项研究的汇总分析发现, 心血管疾病与 PJI/SSI 风险增加的关系结论不一^[59,60,78,139-143]。另一项汇总分析发现, CHF 和心律失常是 PJI 的危险因素^[5,18,59,60,133]。

外周血管疾病(可改善)/证据等级: 强

纳入 6 项研究的汇总分析表明, 外周血管疾病史和 PJI/SSI 风险增加相关^[5,18,59,60,82,144]。

肺部疾病(可改善)/证据等级: 强

慢性肺部疾病对 PJI 的影响结论可疑。尽管 4 项研究的汇总分析发现, 慢性肺部疾病和 PJI 无相关性^[5,59-61], 但是其中两项研究报道结论一致。另外 4 项汇总分析发现, 慢性阻塞性肺部疾病可增加 PJI/SSI 的风险^[3,73,133,135]。

类风湿性关节炎(可改善)/证据等级: 中度

一项纳入 7 项研究的汇总分析发现 RA 与 TKA 术后 PJI 的风险增加有关^[46]。在另一项纳入 7 项研究的汇总分析中, Zhu 等也发现 RA 和 PJI 的风险增加相关^[48]。最近的一项纳入 13 项研究的汇总分析也证实了上述结论^[19]。

恶性肿瘤(不可改善)/证据等级: 强

一项纳入 7 项研究的汇总分析发现, 恶性肿瘤病史增加了 PJI/SSI 的风险^[18,59-61,73,145,146]。然而, 转移性肿瘤和 PJI/SSI 的相关性证据有限且不一致^[5,18,59,60]。

既往关节手术史(不可改善)/一项纳入 5 项研究的汇总分析发现, 既往关节手术史使 PJI 的风险增加 3 倍, 和初次关节置换手术相比, 翻修手术的 PJI 发生率增加^[19]。还有 2 项研究报道既往关节感染史和 PJI 的风险相关, 但是这些研究是基于单因素分析得出结果的^[3,63]。

身体虚弱(可改善)/证据等级: 中度

一项单中心高质量研究报道发现, 身体虚弱的患者术后 PJI 的风险更高^[147]。

贫血(可改善)/证据等级: 强

一致性证据表明, 术前贫血会增加 TJA 术后 PJI/SSI 的风险^[5,59,60,148]。

ASA 分级(不可改善)/证据等级: 强

目前所有研究均证实 ASA 分级大于 2 会增加 PJI/SSI 的风险^[42,89,129,131,133,134]。

Charlson 合并症指数(可改善)/证据等级: 强

尽管目前的研究无法汇总分析, 目前一致的结论证实更高的 Charlson 合并症指数与 PJI/SSI 的风险增加相关^[136,137,149]。

骨关节炎(不可改善)/证据等级: 强

纳入 7 项研究的汇总分析发现, 骨关节炎和 PJI 的风险无相关性^[42,109,129,130,150,151]。

创伤后关节炎(不可改善)/证据等级: 强

纳入 3 项研究的汇总分析发现, 创伤后关节炎和 PJI/SSI 无相关性^[42,129,152]。

牙科手术(不可改善)/证据等级: 有限

有两项研究发现, 牙科手术和 PJI 的风险无明显相

关性^[45,145]。

神经系统疾病(可改善)/证据等级:强

一项纳入4项研究的汇总分析发现,截瘫和PJI/SSI风险增加有相关性^[59-61]。痴呆和PJI/SSI的关系也类似^[59,60,73]。

高脂血症(可改善)/证据等级:强

目前没有任何研究发现高脂血症以及消化性溃疡与PJI的风险有相关性^[18,59,60]。

瓣膜疾病(不可改善)/证据等级:强

关于瓣膜疾病和PJI/SSI的相关性证据有限且不一致。在汇总分析中发现,肺循环障碍^[5,59-61]、甲状腺功能低下^[18,59,60,153]及药物滥用^[18,59,60]与PJI/SSI无明显相关性。

输血(不可改善)/证据等级:强

接受异体输血的患者出现PJI/SSI的风险增加^[5,134,154-156];然而,自体输血的证据有限^[5]。采用华法林或低分子肝素预防血栓和PJI的风险增高有相关性^[157,158]。

方法和材料

通过Pubmed、ScienceDirect和Web of Science等检索关于PJI的宿主相关危险因素的文獻,并且将时间限制在2013年1月1日至2018年2月23日。检索过程和结果在表2-1-1中列出。

这些检索结果随后输入到Mendeley参考文献管理软件(Elsevier, Amsterdam, Netherlands),剔除347篇重复文獻。1365篇文章标题和摘要随后导入Rayyan(Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar)软件,作者J.E.F和Z.C.通过阅读标题和摘要来筛查文獻,总共1126篇文章由于研究主题、非英文或者研究质量低下(个案研究和没有对比的病例系列研究)而被排除。剩

下的239篇文章阅读全文,并采用AAOS临床实践指南和系统综述方法学指南来评价文章质量^[159]。采用RR、OR和HR等其他如发生率和统计学差异来评估PJI的结果。

S. K. 数据中心的一项单独的系统综述纳入了Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library的文獻,时间从最早到2018年5月15日。纳入主要为研究接受骨科手术的患者相关因素和SSI/PJI风险的纵向研究(观察性研究和RCT)。7177项潜在的相关引用中,69项研究最后纳入这篇综述中。没有发现和这篇综述相关的RCT研究。

哪些可改善的和不可改善的宿主因素导致了SSI/PJI的风险增加?

影响TJA术后PJI/SSI风险的可改善的宿主因素主要包括:①活动性感染。②酗酒。③心血管疾病:充血性心力衰竭和心律失常。④慢性肾脏疾病。⑤慢性阻塞性肺疾病。⑥凝血功能障碍。⑦抑郁。⑧糖尿病:糖化血红蛋白和血清葡萄糖。⑨药物滥用。⑩终末期肾脏疾病。⑪身体虚弱。⑫HIV病毒感染/AIDS。⑬免疫抑制。⑭关节内注射类固醇/黏弹性补充剂注射。⑮肾脏疾病。⑯营养不良。⑰MRSA定植。⑱肥胖。⑲周围血管疾病。⑳精神疾病。㉑类风湿性关节炎。㉒皮肤定植:MRSA/MSSA定植。㉓吸烟。㉔未经治疗的丙肝病毒感染。

影响TJA术后PJI/SSI风险的不可改善宿主因素主要包括:①年龄。②ASA>2。③减重手术。④长期抗凝治疗。⑤性别。⑥偏瘫、截瘫。⑦HBV。⑧骨坏死。⑨既往关节手术。⑩既往关节感染。⑪既往感染。⑫器官移植手术。

表2-1-1

数据库	检索主题词/限定检索条件	结果
PubMed	["arthroplasty, replacement, hip" (MeSH Major Topic) OR "arthroplasty, replacement, knee" (MeSH Major Topic)] OR ["knee"(TITLE) OR "hip"(TITLE)] AND ["arthroplasty"(TITLE) OR "replacement"(TITLE)] AND ["infection"(MeSH Major Topic) OR "deep infection"(TITLE) OR "PJI"(TITLE) OR "Prosthetic Joint Infection"(TITLE) OR "Periprosthetic Joint Infection"(TITLE) OR "Surgical Site Infection"(TITLE) OR "SSI"(TITLE)] NOT ["autobiography"(Publication Type) OR "comment"(Publication Type) OR "congresses"(Publication Type) OR "dictionary"(Publication Type) OR "editorial"(Publication Type) OR "interview"(Publication Type) OR "lectures"(Publication Type) OR "legal cases"(Publication Type) OR "legislation"(Publication Type) OR "leter"(Publication Type) OR "news"(Publication Type) OR "news paper article"(Publication Type) OR "patient education handout"(Publication Type) OR "periodical index"(Publication Type) OR "personal narratives"(Publication Type) OR "technical report"(Publication Type) OR "webcasts"(Publication Type)] AND "last 5 years"(PDat) AND English(lang)	510
ScienceDirect	pub-date>2012 and TITLE - ABSTR - KEY{["hip arthroplasty" OR "hip replacement"] OR ("knee arthroplasty" OR "knee replacement")} AND infection}	956
Web of Science	{TI=["hip arthroplasty" OR "hip replacement" OR "knee replacement" OR "knee arthroplasty"] AND (infection OR PJI OR SSI)} AND [LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article OR Abstract of Published Item OR Data Paper OR Database Review OR Early Access OR Review)]	246
	共计	1712

除了确定 PJI 的相关风险因素外,对于接受初次 TJA 的患者,什么是可接受的总风险? 患者再入院风险评估工具(Readmission Risk Assessment Tool, RRAT)是专门为减少 TJA 患者的再入院率而开发的^[160]。RRAT 包括 8 个单独的危险因素并采用加权平均法来确定一个患者的再入院风险(如 MRSA 定植 3 分,吸烟 1 分, BMI > 40 为 3 分)。由于 45% 的再入院率都是 SSI 引起, RRAT 是一项发现患者潜在风险的有力工具,并有助于优化患者身体情况以减少 PJI 风险。尽管已经开发了这样一项工具,仍然需要讨论确定伦理上和可接受的评分界值。

什么时候会出现由于合并症(可改善、不可改善或者均有)导致感染的累积相对风险达到 TJA 手术不可接受的水平?

举例

- 作为绝对禁忌证可改善的危险因素: 未经治疗的 HIV 感染、血清葡萄糖 ≥ 200 、活动性脓毒症、活动性关节感染、3 个月内关节内注射史、活跃的静脉药物滥用、超级肥胖 (BMI ≥ 50 kg/m²)

- 作为相对禁忌证可改善的危险因素: 肥胖、HbA_{1c} 升高、吸烟、受灾难者、高跌倒风险患者、非转移性肿瘤、营养不良、丙型肝炎。

- 作为绝对禁忌证的不可改善的危险因素: 肺动脉高压。

- 作为相对禁忌证的不可改善的危险因素: 性别、年龄、偏瘫、转移性癌症、凝血障碍、血友病、von Willebrand 病、既往手术关节感染、肝移植、肾移植、乙型肝炎。

表 2-1-2 定义

	可改善的危险因素	不可改善的危险因素
绝对禁忌证	绝对、可改善的危险因素: 与可预防的并发症相关的危险因素,存在这类危险因素时,需要推迟手术,直到该因素得到适当的评估和优化	绝对、不可改善的危险因素: 无法获得优化的危险因素,使患者无法接受手术治疗。应当寻求治疗关节疼痛的其他替代方法
相对禁忌证	相对、可改善的危险因素: 可改善的危险因素,但在没有其他危险因素并存的情况下可以不推迟手术。然而,如果患者术后并发症的危险因素超过了可接受的阈值范围,就需要对其进行优化	相对、不可改善的危险因素: 不可改善的危险因素,但不需要推迟手术。对于同时伴有其他超过可接受阈值范围危险因素的患者,应当在术前对其他可改善的危险因素进行优化

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011;

21; 469-475. doi: 10.1007/s10165-011-0423-x.

[2] Suzuki M, Nishida K, Soen S, Oda H, Kaneko A, Takagishi K, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents; a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci*. 2011; 16; 778-784. doi: 10.1007/s00776-011-0142-3.

[3] Cordtz RL, Zobbe K, Hojgaard P, Kristensen LE, Overgaard S, Odgaard A, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2017; 77. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212339.

[4] Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Care*. 2017; 69; 1111-1124. doi: 10.1002/acr.23274.

[5] Schairer WW, Nwachukwu BU, Mayman DJ, Lyman S, Jerabek SA. Preoperative hip injections increase the rate of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31; 166-169.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.008.

[6] Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty: is it safe? A systematic review. *Bone Joint J*. 2016; 98-B; 1027-1035. doi: 10.1302/0301620X.98B8.37420.

[7] Charalambous CP, Prodromidis AD, Kwacs TA. Do intra-articular steroid injections increase infection rates in subsequent arthroplasty? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Arthroplasty*. 2014; 29; 2175-2180. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.013.

[8] Tian W. Does previous intra-articular steroid injection increase the risk of joint infection following total hip arthroplasty or total knee arthroplasty? A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014; 20; 1878-1883. doi: 10.12659/MSM.890750.

[9] McMahon SE, Leroux JA, Smith TO, Hing CB. Total joint arthroplasty following intra-articular steroid injection; a literature review. *Acta Orthopaedica Belgica*. 2013; 79; 672-679.

[10] Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto MUK, Lumio J, Kontinen YT, et al. Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25; 87-92. doi: 10.1016/j.arth.2008.10.013.

[11] Lindeque B, Hartman Z, Noshchenko A, Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014; 37; 257-265. doi: 10.3928/01477447-20140401-08.

[12] Gundtoft PH, Overgaard S, Schonheyder HC, Møller JK, Kjærsgaard-Andersen P, Pedersen AB. The "true" incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32, 896 primary total hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica*. 2015; 86; 326-334. doi: 10.3109/17453674.2015.1011983.

[13] Anoushiravani AA, Sayeed Z, Chambers MC, Gilbert TJ, Scaife SL, El-Othmani MM, et al. Assessing in-hospital outcomes and resource utilization after primary total joint arthroplasty among underweight patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31; 1407-1412. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.053.

[14] Sayeed Z, Anoushiravani AA, Chambers MC, Gilbert TJ, Scaife SL, El-Othmani MM, et al. Comparing in-hospital total joint arthroplasty outcomes and resource consumption among underweight and morbidly obese patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31; 2085-2090. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.015.

[15] Werner BC, Higgins MD, Pehlivan HC, Carothers JT, Browne JA. Super obesity is an independent risk factor for complications after primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32; 402-406. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.001.

[16] Fu MC, McLawhorn AS, Padgett DE, Cross MB. Hypoalbuminemia is a better predictor than obesity of complications after total knee arthroplasty: a propensity score-adjusted observational analysis. *HSS J*. 2017; 13; 66-74. doi: 10.1007/s11420-016-9518-4.

[17] Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J*. 2012; 1; 159-167. doi: 10.1159/000342994.

[18] Tan TL, Rajeswaran H, Haddad S, Shahi A, Parvizi J. Increased risk of periprosthetic joint infections in patients with hypothyroidism undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31; 868-871. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.028.

[19] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11; e0150866. doi: 10.1371/journal.pone.0150866.

[20] Yuan K, Chen HL. Obesity and surgical site infections risk in orthopedics: a meta-analysis. *IJSU*. 2013; 11; 383-388. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.02.018.

[21] Kerkhoffs GMMJ, Servien E, Dunn W, Dahm D, Brammer JAM, Haverkamp D. The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2012; 94; 1839-1844. doi: 10.2106/JBJS.K.00820.

[22] Inacio MCS, Paxton EW, Fisher D, Li RA, Barber TC, Singh JA, et al. Bariatric surgery prior to total joint arthroplasty may not provide dramatic improvements in post-arthroplasty surgical outcomes. *J Arthroplasty*. 2014; 29; 1359-1364. doi: 10.1016/j.arth.2014.02.021.

[23] Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid obesity: a significant risk factor for

- arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg.* 2014; 96: 1–7. doi: 10.2106/JBJS.M.01289.
- [24] Schwarzkopf R, Russell TA, Shea M, Slover JD. Correlation between nutritional status and *Staphylococcus* colonization in hip and knee replacement patients. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011; 69: 308–311.
- [25] Jensen JE, Smith TK, Jensen TG, Dudrick SJ, Butler JE, Johnston DA. The Frank Stinchfield Award Paper. Nutritional assessment of orthopaedic patients undergoing total hip replacement surgery. *Hip.* 1981; 123–135.
- [26] Rai J, Gill SS, Kumar BRJS. The influence of preoperative nutritional status in wound healing after replacement arthroplasty. *Orthopedics.* 2002; 25: 417–421.
- [27] Gherini S, Vaughn BK, Lombardi A V, Mallory TH. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 188–195.
- [28] Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1368–1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [29] Cross MB, Yi PH, Thomas CF, Garcia J, Della Valle CJ. Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22: 193–199. doi: 10.5435/JAAOS-22-03-193.
- [30] Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disordered malnutrition. *Clin Nutr.* 2008; 27: 5–15. doi: 10.1016/j.clnu.2007.10.007.
- [31] Morey VM, Song YD, Whang JS, Kang YG, Kim TK. Can serum albumin level and total lymphocyte count be surrogates for malnutrition to predict wound complications after total knee arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1317–1321. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.004.
- [32] Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 175–182. doi: 10.1007/s11999-014-3685-8.
- [33] Walls JD, Abraham D, Nelson CL, Kamath AF, Elkassabany NM, Liu J. Hypoalbuminemia more than morbid obesity is an independent predictor of complications after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2290–2295. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.003.
- [34] Nelson CL, Elkassabany NM, Kamath AF, Liu J. Low albumin levels, more than morbid obesity, are associated with complications after TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3163–3172. doi: 10.1007/s11999-015-4333-7.
- [35] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247–1254.
- [36] Laverna CJ, Sierra RJ, Baerga L. Nutritional parameters and short term outcome in arthroplasty. *J Am Coll Nutr.* 1999; 18: 274–278. doi: 10.1080/07315724.1999.10718863.
- [37] Del Savio GC, Zelicof SB, Wexler LM, Byrne DW, Reddy PD, Fish D, et al. Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 153–161.
- [38] Kamath AF, McAuliffe CL, Kosseim LM, Pio F, Hume E. malnutrition in joint arthroplasty: prospective study indicates risk of unplanned ICU admission. *Arch Bone Joint Surg.* 2016; 4: 128–131.
- [39] Courtney PM, Rozell JC, Melnic CM, Sheth NP, Nelson CL. Effect of malnutrition and morbid obesity on complication rates following primary total joint arthroplasty. *J Surg Orthop Adv.* 2016; 25: 99–104.
- [40] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Della Valle CJ. Hypoalbuminemia independently predicts surgical site infection, pneumonia, length of stay, and readmission after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 15–21. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.028.
- [41] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Cvetanovich GL, Della Valle CJ. Is Hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? a study of 4517 patients from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 963–967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
- [42] Namba RS, Inacio MCSC s. S, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 775–782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [43] Lee QJ, Mak WP, Wong YC. Risk factors for periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2015; 23: 282–286. doi: 10.1177/230949901502300303.
- [44] Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2017; 14: 529–536. doi: 10.1111/iwj.12640.
- [45] Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients. *PLoS ONE.* 2014; 9: e95300. doi: 10.1371/journal.pone.0095300.
- [46] Chen J, Cui Y, Li X, Miao X, Wen Z, Xue Y, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013; 133: 675–687. doi: 10.1007/s00402-013-1723-8.
- [47] Yang Z, Liu H, Xie X, Tan Z, Qin T, Kang P. The influence of diabetes mellitus on the post-operative outcome of elective primary total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2014; 96B: 1637–1643. doi: 10.1302/0301-620X.96B12.34378.
- [48] Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015; 89: 82–89. doi: 10.1016/j.jhin.2014.10.008.
- [49] Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes mellitus, hyperglycemia, hemoglobin A1C and the risk of prosthetic joint infections in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 439–443. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.009.
- [50] Martínez-Huedo MA, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, del Río Lopez B, López-de-Andrés A. Effect of type 2 diabetes on in-hospital postoperative complications and mortality after primary total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3729–3734.e2. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.038.
- [51] Shohat N, Muhsen K, Gilat R, Rondon AJ, Chen AF, Parvizi J. Inadequate glycemic control is associated with increased surgical site infection in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.020.
- [52] Shohat N, Tarabichi M, Tischler EH, Jabbour S, Parvizi J. Serum fructosamine: a simple and inexpensive test for assessing preoperative glycemic control. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1900–1907. doi: 10.2106/JBJS.17.00075.
- [53] Chrastil J, Anderson MB, Stevens V, Anand R, Peters CL, Pelt CE. Is hemoglobin A1c or perioperative hyperglycemia predictive of periprosthetic joint infection or death following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1197–1202. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.040.
- [54] Jansen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T, Jämsen E, Nevalainen P, et al. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Int Med.* 2010; 21: 196–201. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.02.006.
- [55] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Is There an association between hemoglobin A1C and deep postoperative infection after TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1642–1649. doi: 10.1007/s11999-017-5246-4.
- [56] Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: e101. doi: 10.2106/JBJS.J.01935.
- [57] Cavanaugh PK, Chen AF, Rasouli MR, Post ZD, Orozco FR, Ong AC. Total joint arthroplasty in transplant recipients: in-hospital adverse outcomes. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 840–845. doi: 10.1016/j.arth.2014.11.037.
- [58] Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Complications after TKA in patients with hemophilia or Von Willebrand's disease. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2285–2289. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.015.
- [59] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 130–137. doi: 10.1007/s11999-011-2043-3.
- [60] Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 794–800. doi: 10.2106/JBJS.K.00072.
- [61] Poultsides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu YL, Sculco TP, Memsoudis SG. In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty—incidence and risk factors. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 385–389. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.027.
- [62] Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Schweizer ML, Callaghan JJ. The incidence of and risk factors for 30-day surgical site infections following primary and revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 47–50. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.063.
- [63] Bongartz TIM, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 1713–1720. doi: 10.1002/art.24060.
- [64] Cruess RL, Bickel WS, vonKessler KL. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop Relat Res.* 1975; 106: 99–101.
- [65] del Sel HJ, Charnley J. Total hip replacement following infection in the opposite hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1979; 138–142.
- [66] Fitzgerald RH, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 59: 847–855.
- [67] Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999; 48: 111–122.
- [68] Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 200–207.
- [69] Stinchfield FE, Bigliani LU, Neu HC, Goss TP, Foster CR. Late hematogenous infection of total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1980; 62: 1345–1350.
- [70] Thomas BJ, Moreland JR, Amstutz HC. Infection after total joint arthroplasty from distal extremity sepsis. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 121–125.
- [71] Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65: 1256–1265.

- [72] Jupiter JB, Karchmer AW, Lowell JD, Harris WH. Total hip arthroplasty in the treatment of adult hips with current or quiescent sepsis. *J Bone Joint Surg Am*. 1981; 63: 194-200.
- [73] Everhart JS, Andridge RR, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, Glassman AH, Lemeshow S. Development and validation of a preoperative surgical site infection risk score for primary or revision knee and hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2016; 98: 1522-1532. doi: 10.2106/JBJS.15.00988.
- [74] Radtke K, Tetzlaff T, Vaske B, Ettinger M, Claaßen L, Flörkemeier T, et al. Arthroplasty-center related retrospective analysis of risk factors for periprosthetic joint infection after primary and after revision total hip arthroplasty. *Technol Health Care*. 2016; 24: 721-728. doi: 10.3233/THC-161158.
- [75] Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: a cohort study using a hospital database. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 1198-1207. doi: 10.1017/ice.2015.148.
- [76] Cordero-Ampuero J, González-Fernández E, Martínez-Vélez D, Esteban J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3822-3829. doi: 10.1007/s11999-013-2868-z.
- [77] Mayne AIW, Davies PSE, Simpson JM. Antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria prior to hip and knee arthroplasty: a systematic review of the literature. *Surgeon*. 2017. doi: 10.1016/j.surge.2017.08.007.
- [78] Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 651-656. doi: 10.1016/j.arth.2006.09.002.
- [79] Boylan MR, Basu N, Naziri Q, Issa K, Maheshwari A V., Mont MA. Does HIV infection increase the risk of short-term adverse outcomes following total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1629-1632. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.018.
- [80] Capogna BM, Lovy A, Blum Y, Kim SJ, Felsen UR, Geller DS. Infection rate following total joint arthroplasty in the HIV population. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1254-1258. doi: 10.1016/j.arth.2012.12.021.
- [81] Lin CA, Takemoto S, Kandemir U, Kuo AC. Mid-term outcomes in HIV-positive patients after primary total hip or knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 277-282. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.015.
- [82] Jiang SL, Schairer WW, Bozic KJ. Increased rates of periprosthetic joint infection in patients with cirrhosis undergoing total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 2483-2491. doi: 10.1007/s11999-014-3593-y.
- [83] Snir N, Wolfson TS, Schwarzkopf R, Swensen S, Alvarado CM, Hamula M, et al. Outcomes of total hip arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients 2014. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.023.
- [84] Kildow BJ, Agaba P, Moore BF, Hallows RK, Bolognesi MP, Seyler TM. Postoperative impact of diabetes, chronic kidney disease, hemodialysis, and renal transplant after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: S135-S140. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.018.
- [85] Enayatollahi MA, Murphy D, Maltenfort MG, Parvizi J. Human immunodeficiency virus and total joint arthroplasty: the risk for infection is reduced. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2146-2151. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.058.
- [86] Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21: 319-323. doi: 10.1086/501763.
- [87] Tandon T, Tadros BJ, Akehurst H, Avasthi A, Hill R, Rao M. Risk of surgical site infection in elective hip and knee replacements after confirmed eradication of mrsa in chronic carriers. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3711-3717. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.036.
- [88] Crowe B, Payne A, Evangelista PJ, Stachel A, Phillips MS, Slover JD, et al. Risk factors for infection following total knee arthroplasty: a series of 3836 cases from one institution. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 2275-2278. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.058.
- [89] Maoz G, Phillips M, Bosco J, Slover J, Stachel A, Inneh I, et al. The Otto Aufranc Award: modifiable versus nonmodifiable risk factors for infection after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 473: 453-459. doi: 10.1007/s11999-014-3780-x.
- [90] Haeck DM, Robb WJ, Paule SM, Kudrna JC, Stamos VP, Peterson LR. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1349-1355. doi: 10.1007/s11999-008-0210-y.
- [91] Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346: f2743.
- [92] Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee G-C. Addition of vancomycin to cefazolin prophylaxis is associated with acute kidney injury after primary joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 2197-2203. doi: 10.1007/s11999-014-4062-3.
- [93] Kapadia BH, Elmallah RK, Mont MA. A randomized, clinical trial of preadmission chlorhexidine skin preparation for lower extremity total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2856-2861. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.043.
- [94] Kapadia BH, Issa K, McElroy MJ, Pivec R, Daley JA, Mont MA. Advance preoperative chlorhexidine preparation reduces periprosthetic infections following total joint arthroplasty. *Seminars Arthr*. 2013; 24: 83-86. doi: https://doi.org/10.1053/j.sart.2013.07.006.
- [95] Kapadia BH, Johnson AJ, Daley JA, Issa K, Mont MA. Pre-admission cutaneous chlorhexidine preparation reduces surgical site infections in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 490-493. doi: 10.1016/j.arth.2012.07.015.
- [96] Dixon JM, Carver RL. Daily chlorhexidine gluconate bathing with impregnated cloths results in statistically significant reduction in central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 817-821. doi: 10.1016/j.ajic.2010.06.005.
- [97] Kuo SJ, Huang PH, Chang CC, Kuo FC, Wu CT, Hsu HC, et al. Hepatitis B virus infection is a risk factor for periprosthetic joint infection among males after total knee arthroplasty. *Medicine*. 2016; 95: e3806. doi: 10.1097/MD.0000000000003806.
- [98] Orozco F, Post ZD, Baxi O, Miller A, Ong A. Fibrosis in hepatitis C patients predicts complications after elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 7-10. doi: https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.03.023.
- [99] Kildow BJ, Politzer CS, DiLallo M, Bolognesi MP, Seyler TM. Short and long-term postoperative complications following total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus, hepatitis B, or hepatitis C. *J Arthroplasty*. 2017. doi: 10.1016/J.ARTH.2017.10.061.
- [100] Deleuran T, Vilstrup H, Overgaard S, Jepsen P. Cirrhosis patients have increased risk of complications after hip or knee arthroplasty A Danish population-based cohort study. *Acta Orthop*. 2015; 86: 108-113. doi: 10.3109/17453674.2014.961397.
- [101] Seol YJ et al. Outcome analysis of hip or knee arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *J Orthop*. 2017; 14: 171-175. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jor.2016.12.011.
- [102] Pour AE, Matar WY, Jafari SM, Purtill JJ, Austin MS, Parvizi J. Total joint arthroplasty in patients with hepatitis C. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1448-1454. doi: 10.2106/JBJS.J.00219.
- [103] Hsieh PH, Chen LH, Lee MS, Chen CH, Yang WE, Shih CH. Hip arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85: 818-821.
- [104] Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 460-466. doi: 10.1016/j.arth.2004.05.004.
- [105] Chalmers BP, Ledford CK, Statz JM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, et al. Survivorship after primary total hip arthroplasty in solid-organ transplant patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2525-2529. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.012.
- [106] Ledford CK, Chalmers BP, Statz JM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, et al. Primary total knee arthroplasty after solid organ transplant: survivorship and complications. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 101-105. doi: 10.1016/j.arth.2016.07.018.
- [107] Simpson PMS, Brew CJ, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly BJ. Complications of perioperative warfarin therapy in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 320-324. doi: 10.1016/j.arth.2012.11.003.
- [108] McDougall CJ, Gray HS, Simpson PM, Whitehouse SL, Crawford RW, Donnelly WJ. Complications related to therapeutic anticoagulation in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 187-192. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.001.
- [109] Cordero-Ampuero JJ, De Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 3268-3277. doi: 10.1007/s11999-010-1411-8.
- [110] Rotevatn TA, Bøggild H, Olesen CR, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Jensen PF, et al. Alcohol consumption and the risk of postoperative mortality and morbidity after primary hip or knee arthroplasty — a registerbased cohort study. *PLoS ONE*. 2017; 12. doi: 10.1371/journal.pone.0173083.
- [111] Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *BMJ*. 1999; 318: 1311-1316. doi: 10.1136/BMJ.318.7194.1311.
- [112] Springer BD. Modifying risk factors for total joint arthroplasty: strategies that work nicotine. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1628-1630. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.071.
- [113] Kapadia BH, Issa K, Pivec R, Bonutti PM, Mont MA. Tobacco use may be associated with increased revision and complication rates following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 777-780. doi: 10.1016/j.arth.2013.08.023.
- [114] Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Martin CT, Noiseux NO, Callaghan JJ. The effect of smoking on short-term complications following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2015; 97: 1049-1058. doi: 10.2106/JBJS.N.01016.
- [115] Maradit Kremers H, Kremers WK, Berry DJ, Lewallen DG. Social and behavioral factors in total knee and hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1852-1854. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.032.
- [116] Singh JA, Schleck C, Harmsen WS, Jacob AK, Warner DO, Lewallen DG. Current tobacco use is associated with higher rates of implant revision and deep infection after total hip or knee

- arthroplasty: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2015; 13: 283. doi: 10.1186/s12916-015-0523-0.
- [117] Sahota S, Lovecchio F, Harold RE, Beal MD, Manning DW. The effect of smoking on thirty-day postoperative complications after total joint arthroplasty: a propensity score-matched analysis. *J Arthroplasty.* 2017; 33: 30-35. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.037.
- [118] Gonzalez AI, Luime JJ, Uckay I, Hannouche D, Hoffmeyer P, Lübbecke A. Is there an association between smoking status and prosthetic joint infection following primary total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018; 33(7): 2218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.069>.
- [119] Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011; 124: 144-154.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.013.
- [120] Azodi OS, Bellocco R, Eriksson K, Adami J. The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 1316-1320. doi: 10.1302/0301-620X.88B10.
- [121] Munoz-Fernandez S, Macia MA, Pantoja L, Cardenal A, Pena JM, Martin Mola E, et al. Osteoarthral infection in intravenous drug abusers: influence of HIV infection and differences with non drug abusers. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 570-574. doi: 10.1136/ard.52.8.570.
- [122] Ang-Fonte GZ, Rozboril MB, Thompson GR. Changes in nongonococcal septic arthritis: Drug abuse and methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Arthr Rheum.* 1985; 28: 210-213. doi: 10.1002/art.1780280217.
- [123] Lehman CR, Ries MD, Paicement GD, Davidson AB. Infection after total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus or intravenous drug use. *J Arthroplasty.* 2001; 16: 330-335. doi: 10.1054/arth.2001.21454.
- [124] Padegimas EM, Maltenfort M, Ramsey ML, Williams GR, Parvizi J, Namdari S. Periprosthetic shoulder infection in the United States: incidence and economic burden. *J Shoulder Elbow Surg.* 2015; 24: 741-746. doi: 10.1016/j.jse.2014.11.044.
- [125] Su YJ, Lin SY, Huang HT, Chang JK, Chen CH. Intravenous drug abuse is a risk factor in the failure of two-stage treatment for infected total hip arthroplasty. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017; 33: 623-629. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.005>.
- [126] Pitta M, Esposito CI, Li Z, Lee Y, Wright TM, Padgett DE. Failure after modern total knee arthroplasty: a prospective study of 18,065 knees. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 407-414. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.041>.
- [127] Bauer DE, Hingsammer A, Ernstbrunner L, Aichmair A, Rosskopf AB, Eckers F, et al. Total knee arthroplasty in patients with a history of illicit intravenous drug abuse. *Int Orthop.* 2018; 42: 101-107. doi: 10.1007/s00264-017-3655-3.
- [128] Wieser K, Zingg PO, Betz M, Neubauer G, Dora C. Total hip replacement in patients with history of illicit injecting drug use. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2012; 132: 1037-1044. doi: 10.1007/s00402-012-1509-4.
- [129] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1330-1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184.
- [130] Singh JA, Chen J, Inacio MCS, Namba RS, Paxton EW. An underlying diagnosis of osteonecrosis of bone is associated with worse outcomes than osteoarthritis after total hip arthroplasty. *BMC Muscul Dis.* 2017; 18: 8. doi: 10.1186/s12891-016-1385-0.
- [131] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 844-850. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15121.
- [132] Geubbels ELPE, Grobbee DE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Wille JC, Boer AS de. Improved risk adjustment for comparison of surgical site infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 1330-1339. doi: 10.1086/509841.
- [133] Ibrahim SA, Stone RA, Han X, Cohen P, Fine MJ, Henderson WG, et al. Racial/ethnic differences in surgical outcomes in veterans following knee or hip arthroplasty. *Arthr Rheum.* 2005; 52: 3143-3151. doi: 10.1002/art.21304.
- [134] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [135] Bohl DD, Sershon RA, Fillingham YA, Della Valle CJ. Incidence, risk factors, and sources of sepsis following total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2875-2879.e2. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.031.
- [136] SooHoo NF, Farnig E, Lieberman JR, Chambers L, Zingmond DS. Factors that predict short-term complication rates after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2363-2371. doi: 10.1007/s11999-010-1354-0.
- [137] Mahomed NN, Barrett JA, Katz JN, Phillips CB, Losina E, Lew RA, et al. Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 27-32. doi: 10.1001/jama.1996.03530350040032.
- [138] Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 52-56. doi: 10.1007/s11999-009-1013-5.
- [139] Dowsey MM, Choong PFM. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1577-1581. doi: 10.1007/s11999-008-0551-6.
- [140] Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic joint infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 153-158. doi: 10.1007/s11999-007-0016-3.
- [141] Choong PFM, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampin-based regimen. *Acta Orthop.* 2007; 78: 755-765. doi: 10.1080/17453670710014527.
- [142] Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzhaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, et al. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39: 890-895. doi: 10.1080/00365540701387056.
- [143] Bozic KJ, Ward DT, Lau EC, Chan V, Wetters NG, Naziri Q, et al. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: a case control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 154-156. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.015.
- [144] Poultsides LA, Triantafyllopoulos GK, Sakellariou VI, Memsoudis SG, Sculco TP. Infection risk assessment in patients undergoing primary total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2018; 42: 87-94. doi: 10.1007/s00264-017-3675-z.
- [145] Barbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8-16. doi: 10.1086/648676.
- [146] Aslam S, Reitman C, Darouiche RO. Risk factors for subsequent diagnosis of prosthetic joint infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 298-301. doi: 10.1086/650756.
- [147] Ravi B, Jenkinson R, Austin PC, Croxford R, Wasserstein D, Escott B, et al. Relation between surgeon volume and risk of complications after total hip arthroplasty: propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2014; 348: g3284. doi: 10.1136/bmj.g3284.
- [148] Greenky Ba M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2695. doi: 10.1007/s11999-012-2435-z.
- [149] SooHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 480-485. doi: 10.2106/JBJS.E.00629.
- [150] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total kneereplacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 878-883.
- [151] Chesney D, Sales J, Elton R, Brenkel IJ. Infection after knee arthroplasty a prospective study of 1509 cases. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 355-359. doi: 10.1016/j.arth.2007.05.052.
- [152] Kessler B, Sendi P, Graber P, Knupp M, Zwicky L, Hintermann B, et al. Risk factors for periprosthetic ankle joint infection: a case-control study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1871-1876. doi: 10.2106/JBJS.K.00593.
- [153] Buller LT, Rosas S, Sabeh KG, Roche MW, McLawhorn AS, Barsoum WK. Hypothyroidism increases 90-day complications and costs following primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.053.
- [154] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2014; 96: 279-284. doi: 10.2106/JBJS.L.01041.
- [155] Carroll K, Dowsey M, Choong P, Peel T. Risk factors for superficial wound complications in hip and knee arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 130-135. doi: 10.1111/1469-0691.12209.
- [156] Innerhofer P, Klingler A, Klimmer C, Fries D, Nussbaumer W. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. *Transfusion.* 2005; 45: 103-110.
- [157] Asensio A, Ramos A, Muncz E, Vilanova JL, Torrijos P, Garcia FJ. Preoperative low molecular weight heparin as venous thromboembolism prophylaxis in patients at risk for prosthetic infection after knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 903-909. doi: 10.1086/505451.
- [158] Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin is as effective as and safer than warfarin for patients at higher risk of venous thromboembolism undergoing total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.074.
- [159] Roberts KC. AAOS clinical practice guideline and systematic review methodology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 21: 571.
- [160] Boraiah S, Joo L, Inneh IA, Rathod P, Meftah M, Band P, et al. Management of modifiable risk factors prior to primary hip and knee arthroplasty: a readmission risk assessment tool. *J Bone Joint Surg.* 2015; 97: 1921-1928. doi: 10.2106/JBJS.N.01196.

问题 2: 诊断为创伤后关节炎是否与关节置换术后 SSI/PJI 风险增加相关?

建议: 是的。髌关节或膝关节创伤后关节炎的全关节置换患者发生 SSI/PJI 风险较高。对于既往有手术史和保留内植物的患者,其发病率明显增高。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

据报道,有症状的髌关节、膝关节和踝关节关节炎中 12% 继发于创伤性原因^[1]。评估术前诊断对 SSI 和 PJI 风险影响的高质量研究数量较少。然而,许多研究已经评估了创伤后关节炎 TJA 后的临床和影像学结果,但其往往缺乏对照组^[1-14]。此外,研究表明,胫骨平台骨折后保留内植物的 TKA 与未保留内植物的患者相比,具有较高的 PJI 发生率^[15]。

Bala 等纳入 3 509 名因创伤后关节炎接受 TKA 治疗的患者,及 Medicare 数据库中的 257 611 名对照患者,进行至少 2 年的随访,对手术并发症进行了评估^[1]。他们发现,创伤后关节炎患者发生深部感染的风险为 4.93%,而原发性骨关节炎组的风险为 2.93%,其比值为 1.72 (95%CI 1.47~2.01)。Pedersen 等使用丹麦国家登记系统对 9 380 名因股骨近端骨折后关节炎而接受 THA 的患者,与 63 318 名因原发性骨关节炎而接受 THA 治疗的对照患者相比,评估因为感染而进行翻修的风险^[16]。创伤后 THA 患者深部感染率为 0.94%,而原发性骨关节炎患者为 0.70%,调整后的相对风险为 1.46 (95%CI 0.99~2.17),无显著差异。对于丹麦膝关节置换登记系统的研究也观察到类似的结果,指出创伤后关节炎患者膝关节翻修更为频繁^[17]。数据库研究也被用来确定 SSI/PJI 的危险因素,并表明诊断为创伤后关节炎的患者感染率较高^[18,19]。

Saleh 等对 TKA 治疗创伤后关节炎进行了系统回顾,纳入 16 项前瞻性和回顾性研究^[10]。主要结果关注于临床功能评分。将感染作为并发症报告的人群中,浅表感染的发病率为 20.9% (62/296),深部感染的发病率为 16.5% (67/405)。这些研究中没有可供分析的对照组。这些比例高于大多数发表的因原发性骨关节炎行 TKA 中 PJI 的比率。同样,一项评估髌臼骨折后 THA 结果的系统综述,指出髌臼骨折后的患者,尤其是既往多次手术并保留髌臼重建内植物的患者,其 THA 术后感染的风险高于传统髌关节置换术^[20]。

其他研究提供了创伤后关节炎患者和原发性骨关节炎患者关节置换术后 PJI 的比例,作为这些研究的次要结局变量。Ge 等进行了一项回顾性研究,纳入 27 例关节周围骨折后接受 TKA 治疗的患者,与 45 例既往膝关节软组

织损伤而无骨折的患者进行比较^[3]。据报道,仅存在少量的 PJI 患者,在每组中各有 2 例浅表感染 (7.4% vs. 2.3%),骨折组中有 4 例深部感染 (15%),而软组织组为 0。Lunenburg 等报道了 TKA 术后的功能结果,他们对 33 名有关节周围骨折病史的患者与 407 名原发性骨关节炎对照组进行了比较^[6]。创伤后组未报告浅表感染,原发性骨关节炎组有 1 例 (0.02%),创伤后组报告 2 例 (6.1%) 深部感染,原发性骨关节炎组无深部感染。Scott 等评估了 31 例胫骨平台骨折后 TKA 患者的临床结果,并与 93 例原发性骨关节炎患者的匹配队列进行比较^[12],结果显示创伤后组有 4 例 (12.8%) 浅表感染,而原发性骨关节炎组为 1 例 (1%)。两组中各有 1 例深部感染 (3.2% vs. 1%)。Morison 等进行了一项回顾性病例对照研究,对髌臼骨折后接受 THA 的患者与因原发性骨关节炎或缺血性坏死接受 THA 的患者进行了比较^[21]。作者观察到既往髌臼骨折的患者发生感染的可能性更高。

还有一些研究只单纯报道了创伤后患者的感染率,而没有对照组。在这些研究中,浅表感染的比例为 3.2%~26.7%,深部感染为 3.2%~20%^[2,4,5,7-9,11,13,14,22]。只有一项研究评估了 THA 术后 PJI 的风险。其他所有研究都将 TKA 术后的 PJI 作为主要或次要结果。我们得出结论,因创伤后关节炎行 TJA 治疗的 PJI 发生率可能高于因原发性骨关节炎行 TJA 治疗的发生率。然而,很少有研究将这一项目作为主要结果进行评价,而且大多数研究中可供分析的感染事件数量有限。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Bala A, Penrose CT, Seyler TM, Mather RC, Wellman SS, Bolognesi MP. Outcomes after total knee arthroplasty for post-traumatic arthritis. *Knee*. 2015; 22: 630-639. doi: 10.1016/j.knee.2015.10.004.
- [2] Abdel MP, von Roth P, Cross WW, Berry DJ, Trousdale RT, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in patients with a prior tibial plateau fracture: a long-term report at 15 years. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 2170-2172. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.032.
- [3] Ge DH, Anoushiravani AA, Kester BS, Vigdorchik JM, Schwarzkopf R. Preoperative diagnosis can predict conversion total knee arthroplasty outcomes. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 124-129. e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.019.
- [4] Lizaur-Utrilla A, Collados-Maestre I, Miralles-Muñoz FA, Lopez-Prats FA. Total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to fracture of the tibial plateau: a prospective matched cohort study. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1328-1332. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.032.
- [5] Lonner JH, Pedlow FX, Siliski JM. Total knee arthroplasty for post-traumatic arthritis. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 969-975.
- [6] Lunenburg A, Parratte S, Gay A, Ollivier M, Garcia-Parra K,

- Argenson JN. Lower function, quality of life, and survival rate after total knee arthroplasty for posttraumatic arthritis than for primary arthritis. *Acta Orthop*. 2015; 86: 189-194. doi: 10.3109/17453674.2014.979723.
- [7] Papadopoulos EC, Parvizi J, Lai CH, Lewallen DG. Total knee arthroplasty following prior distal femoral fracture. *Knee*. 2002; 9: 267-274.
- [8] Parratte S, Boyer P, Piriou P, Argenson JN, Deschamps G, Massin P. Total knee replacement following intra-articular malunion. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2011; 97: S118-S123. doi: 10.1016/j.otsr.2011.07.001.
- [9] Putman S, Argenson J-N, Bonneville P, Ehlinger M, Vic P, Leclercq S, et al. Ten-year survival and complications of total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to trauma or surgery: A French multicentre study of 263 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2018; 104: 161-164. doi: 10.1016/j.otsr.2017.11.019.
- [10] Saleh H, Yu S, Vignodchik J, Schwarzkopf R. Total knee arthroplasty for treatment of post-traumatic arthritis: systematic review. *World J Orthop*. 2016; 7: 584-591. doi: 10.5312/wjo.v7.i9.584.
- [11] Saleh KJ, Sherman P, Katkin P, Windsor R, Haas S, Laskin R, et al. Total knee arthroplasty after open reduction and internal fixation of fractures of the tibial plateau: a minimum five-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 2001; 83-A: 1144-1148.
- [12] Scott CEH, Davidson E, MacDonald DJ, White TO, Keating JF. Total knee arthroplasty following tibial plateau fracture: a matched cohort study. *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 532-538. doi: 10.1302/0301-620X.97B4.34789.
- [13] Shearer DW, Chow V, Bozic KJ, Liu J, Ries MD. The predictors of outcome in total knee arthroplasty for post-traumatic arthritis. *Knee*. 2013; 20: 432-436. doi: 10.1016/j.knee.2012.12.010.
- [14] Weiss NG, Parvizi J, Hanssen AD, Trousdale RT, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in post-traumatic arthrosis of the knee. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 23-26. doi: 10.1054/arth.2003.50068.
- [15] Manrique J, Rasouli MR, Restrepo C, Maltenfort MG, Beri J, Oliver J, et al. Total knee arthroplasty in patients with retention of prior hardware material: what is the outcome? *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6: 23-26.
- [16] Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop*. 2010; 81: 542-547. doi: 10.3109/17453674.2010.519908.
- [17] El-Galaly A, Haldrup S, Pedersen AB, Kappel A, Jensen MU, Nielsen PT. Increased risk of early and medium-term revision after post-fracture total knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2017; 88: 263-268. doi: 10.1080/17453674.2017.1290479.
- [18] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 775-782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [19] Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 38-47. doi: 10.2106/JBJS.G.01686.
- [20] Makridis KG, Obakponovwe O, Bobak P, Giannoudis PV. Total hip arthroplasty after acetabular fracture: incidence of complications, reoperation rates and functional outcomes: evidence today. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1983-1990. doi: 10.1016/j.arth.2014.06.001.
- [21] Morison Z, Moojen DJF, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, et al. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 392-398. doi: 10.1007/s11999-015-4509-1.
- [22] Suzuki G, Saito S, Ishii T, Motojima S, Tokuhashi Y, Ryu J. Previous fracture surgery is a major risk factor of infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 2040-2044. doi: 10.1007/s00167-011-1525-x.

Georgios Komnos, Ronald Huang

问题 3: 对于 SSI/PJI 而言,敏感性及特异性最高的营养学指标是什么? 术前改善营养状态是否能降低 SSI/PJI 的风险?

建议: 在许多的大样本研究中,血清白蛋白(<3.5 g/dL)被证实是 TJA 后 SSI/PJI 的独立风险因素。然而,针对其他营养指标的研究并不多。目前而言,尚无充分的证据证实改善患者的术前营养指标能够降低术后 SSI/PJI 的风险。尽管如此,我们仍然认为,TJA 前患者良好的营养学指标对于减小 SSI/PJI 的风险具有重要的意义。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

目前公认的是,营养不良状态会增加一系列 TJA 后不良事件的风险,如伤口愈合问题、住院时间延长及 PJI 等^[1-3]。在行骨科手术的患者中,营养不良的发生比例高达 50%^[4]。然而,对于 SSI/PJI 而言,敏感性及特异性最高的营养学指标尚不清楚。一些血清学指标或人体测量学指标已经被用于营养状态的判定。

目前常用的营养不良血清学指标主要有: 血清白蛋白浓度<3.5 g/dL,血清 TLC<1 500/m³及血清转铁蛋白<200 mg/dL。其他的一些指标,如血清前白蛋白在营养学相关文献中也常被使用,但在骨科相关文献中,其定义营养不良状态的水平并没有得到很好的定义。

Gherini 等对行 THA 的患者术前血清白蛋白及血清转铁蛋白的分析中发现,术前血清转铁蛋白水平低下与伤口延迟愈合相关。具有并发症的患者和无任何并发症患

者的平均血清转铁蛋白水平分别为 226 mg/dL 和 262 mg/dL^[5]。Alfargieny 等发现,血清白蛋白是 THA 术后发生 SSI 的独立预测因素,而血清 TLC 则不是独立预测指标^[6]。最近的一些其他研究也证实血清白蛋白是关节置换术后发生 SSI 和 PJI 的独立预测因素^[2,6-12]。一项来自 ACS NSQIP 数据的研究中,通过纳入 37 173 名行 TKA 及 49 475 名行 THA 的患者,研究发现血清白蛋白<3.5 g/dL 对术后 SSI 和术后病死率的预测效果优于肥胖^[8,13]。THA 术后,低白蛋白血症的患者中发生浅表 SSI 的比例是 2.14%,而正常白蛋白水平的患者则为 0.71%。而 TKA 术后,这两组患者的浅表 SSI 的发生率则分别为 1.27%和 0.64%。TKA 术后,深部 SSI 的发生率在血清白蛋白水平高于 3.5 g/dL 的患者中为 0.12%,在低白蛋白水平的患者中则为 0.38%。而在 THA 术后,这两组患者的比例分别为 0.27%和 0.71%^[8,13]。

在人工关节翻修术中,低血清白蛋白也被发现是术后 SSI 和 PJIs 的独立危险因素。Yi 等在研究营养不良状

态与人工关节翻修术后感染性失败及急性感染之间的相关性中,采用了血清白蛋白、血清 TLC 及血清转铁蛋白作为营养学评估指标。他们发现,具有一个或多个营养不良的指标参数,即营养不良状态,与术后慢性 PJI 和急性术后感染的发生具有独立相关性^[2]。Bohl 则发现在人工关节翻修术的患者中,低白蛋白血症的患者术后 30 天内发生 PJI 的概率是血白蛋白水平 >3.5 g/dL 患者的 2 倍^[11]。

其他的一些测量指标,如小腿周径、臂围及三头肌处皮褶厚度也被用于骨科患者营养状态的评估。但是这些测量指标的临界值及其与 SSI 和 SSI 的相关性并没有得到很好的研究^[14-17]。

在 TJA 患者中,血清白蛋白是研究最为广泛的营养学指标。考虑到营养不良状态与术后并发症的相关性,在行择期关节置换术时,可疑营养不良的患者均需要评估营养学指标。然而,目前并没有足够的证据证明,纠正术前营养指标是否能减少术后 SSI 和 PJI 的发生率。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466(6): 1368-1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [2] Yi PH, Frank RM, Vann E, Sonn KA, Moric M, Della Valle CJ. Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 175-182. doi: 10.1007/s11999-014-3685-8.
- [3] Nicholson JA, Dowrick AS, Liew SM. Nutritional status and short-term outcome of hip arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2012; 20: 331-335. doi: 10.1177/230949901202000313.
- [4] Jensen JE, Smith TK, Jensen TG, Dudrick SJ, Butler JE, Johnston

- DA. The Frank Stinchfield Award Paper. Nutritional assessment of orthopaedic patients undergoing total hip replacement surgery. *Hip.* 1981; 123-135.
- [5] Gherini S, Vaughn BK, Lombardi AV, Jr. MT. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 293: 188-195.
- [6] Alfarigieny R, Bodalal Z, Bendardaf R, El-Fadli M, Langhi S. Nutritional status as a predictive marker for surgical site infection in total joint arthroplasty. *Avicenna J Med.* 2015; 5: 117-122. doi: 10.4103/2231-0770.165122.
- [7] Kamath AF, Nelson CL, Elkassabany N, Guo Z, Liu J. Low albumin is a risk factor for complications after revision total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2017; 30: 269-275. doi: 10.1055/s-0036-1584575.
- [8] Nelson CL, Elkassabany NM, Kamath AF, Liu J. Low albumin levels, more than morbid obesity, are associated with complications after TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3163-3172. doi: 10.1007/s11999-015-4333-7.
- [9] Huang R, Greenky M, Kerr GJ, Austin MS, Parvizi J. The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.038.
- [10] Fu MC, McLawhorn AS, Padgett DE, Cross MB. Hypoalbuminemia is a better predictor than obesity of complications after total knee arthroplasty: a propensity score-adjusted observational analysis. *HSS J.* 2017; 13: 66-74. doi: 10.1007/s11420-016-9518-4.
- [11] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Cvetanovich GL, Della Valle CJ. Is hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? a study of 4517 patients from the National Surgical Quality Improvement Program. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 963-967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
- [12] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Della Valle CJ. hypoalbuminemia independently predicts surgical site infection, pneumonia, length of stay, and readmission after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 15-21. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.028.
- [13] Walls JD, Abraham D, Nelson CL, Kamath AF, Elkassabany NM, Liu J. Hypoalbuminemia more than morbid obesity is an independent predictor of complications after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2290-2295. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.003.
- [14] Guo JJ, Yang H, Qian H, Huang L, Guo Z, Tang T. The effects of different nutritional measurements on delayed wound healing after hip fracture in the elderly. *J Surg Res.* 2010; 159: 503-508. doi: 10.1016/j.jss.2008.09.018.
- [15] Font-Vizcarra L, Lozano L, Ríos J, Forga MT, Soriano A. Preoperative nutritional status and post-operative infection in total knee replacements: a prospective study of 213 patients. *Int J Artif Organs.* 2011; 34: 876-881. doi: 10.5301/ijao.5000025.
- [16] Jensen J. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 1977; 64-A: 1263-1272.
- [17] Murphy MC, Brooks CN, New SA, Lumbers ML. The use of the mini-nutritional assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54: 555-562. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601055.

1.2 风险管控

Matthew Austin, Mark Spangehl, Max Greenky

问题 1: 应该对假定无菌性失败的髋关节或膝关节翻修的患者进行哪些术前感染筛查?

建议: 除了详细的病史、影像资料 and 进行体格检查外,所有等待翻修手术的患者应测量其血清 ESR 和 CRP。高度怀疑感染的患者应考虑进一步检查。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 96%; 反对: 4%; 弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

虽然有很多病因可导致 TJA 后疼痛和失败,但感染是 TKA 失败的第一大常见原因,也是 THA 失败的第三大常见原因^[1,2]。对 TJA 术后疼痛患者的评估始于详细的病史、体格检查和针对特定关节的影像学检查。

有近期菌血症、手术后伤口渗液时间延长、同一关节多次手术、既往 PJI 病史、同一关节 SSI 病史、合并症导致免疫功能低下状态(即糖尿病、炎症性关节炎等)的患者或皮肤屏障穿透风险增加的患者(即静脉注射药物滥用、皮肤溃疡、慢性静脉淤滞等)应被认为具有较高的 PJI 风险^[3]。提示 PJI 的体格检查结果包括关节红斑、皮温增高

或大量非创伤性渗出。

对于所有出现疼痛的 TJA 患者应拍摄 X 线片。比较系列的 X 线片是有价值的。怀疑可能存在 PJI 的平片征象包括早期松动、早期骨质溶解、骨膜隆起和皮质窦道^[4,5]。然而,需要注意的是,仅依据 X 线片很少诊断 PJI,同时发生感染时 X 线片可能经常是正常的。

感染可能是 TJA 后疼痛的隐匿原因。因此,应对每位髌关节或膝关节成形术后疼痛的患者进行 PJI 筛查。成功的筛选试验应具有高灵敏度、广泛性且成本效益高。血清炎症标志物已成为筛查 PJI 的基石^[9-9]。ESR 和 CRP 已被证实为筛选 PJI 的有效工具,因为它们具有高灵敏度、广泛普及性和成本效益高^[10-18]。联合使用 ESR 和 CRP 可提高灵敏度和阴性预测值^[10,13,14,17-20]。

值得注意的是,低于既定阈值的 ESR 和 CRP 水平并不能明确排除 PJI^[10,13,20]。对于生长缓慢的病原体如痤疮杆菌尤其如此^[21]。血清学标志物升高的患者也无法确定患有 PJI。建议在存在血清学升高和(或)高度临床怀疑 PJI 的情况下,即使血清学正常,也应进行关节穿刺^[3,5,7]。

使用炎症标记进行筛查还有其他一些缺点。特别是 ESR 和 CRP 通常在术后早期升高。金属离子水平升高的患者也可能出现 ESR 和 CRP 水平升高,从而产生诊断的灰色地带^[9]。为了克服这些缺点,已经研究了其他血清生物标志物用于 PJI 的诊断。白细胞介素-6(IL-6)是由活化的单核细胞、巨噬细胞和 T 细胞产生的细胞因子,并且已被证明是 PJI 的高度敏感和特异性生物标志物。然而,选择偏倚、混杂因素和小规模研究限制了其广泛采用^[11,22-24]。在最近的一项研究中,Shahi 等评估了血清 D-二聚体(纤维蛋白溶解副产物)作为 PJI 的标记。在他们的研究中,D-二聚体比 ESR 和 CRP 表现更好,并且在用于诊断 PJI 的敏感性和特异性方面也更好^[20]。虽然很有希望,但这是第一个分析 D-二聚体在诊断 PJI 中作用的研究。

很明显,为了诊断 PJI,需要更具体和准确的血清学筛查测试。随着新血清学标志物的作用正在被评估,未来有希望出现更具体和准确的血清学筛查测试。在引入更准确的血清标志物之前,我们建议任何疑似诊断为 PJI 的患者使用血清学检查进行筛查,即 CRP 和 ESR。还应考虑将 D-二聚体作为潜在的补充血清学试验进行测试。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Bozic, KJ, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty

- in the United States. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 45-51.
- [2] Bozic, KJ, et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 128-133.
- [3] Della Valle C, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 1355-1357.
- [4] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J. Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 869-882.
- [5] Ting NT, Della Valle, CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection an algorithm-based approach. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2047-2050.
- [6] Hansen EN, Zmistowski B, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: what is on the horizon? *Int J Artif Organs.* 2012; 35: 935-950.
- [7] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline, diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 771-772.
- [8] Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 654.
- [9] Yi PH, et al. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 498-505.
- [10] Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 65-68.
- [11] Barbari E, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 2102-2109.
- [12] Cipriano CA, et al. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 594-600.
- [13] Della Valle CJ, et al. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 90-93.
- [14] Diaz-Ledeza C, Lichstein PM, Dolan JG, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection in Medicare patients; multicriteria decision analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3275-3284.
- [15] Fernandez-Fairen M, et al. Economical analysis on prophylaxis, diagnosis, and treatment of periprosthetic infections. *Open Orthop J.* 2013; 7: 227-242.
- [16] Ghanem E, et al. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009; 13: e444-449.
- [17] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90: 1869-1875.
- [18] Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 672-683.
- [19] Greidanus NV, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1409-1416.
- [20] Shahi A, et al. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427.
- [21] Kanafani Z A, et al. Postoperative joint infections due to *Propionibacterium* species: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1083-1085.
- [22] Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu C. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 921-927.
- [23] Elgeidi A, Elganainy AE, Abou Elkhier N, Rakha S. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2014; 38: 2591-2595.
- [24] Glehr M, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 2621-2628.
- [25] Ganz T, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1427-1435.
- [26] Deirmengian C, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3254-3262.
- [27] Deirmengian C, et al. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels; highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1439-1445.
- [28] Lee Y, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084.



Saravanan Sankaranarayanan Arumugam, Elie Ghanem, Gwo-Chin Lee, Segei Oshkukov, Viktor Voloshin, Kyle H. Cichos

问题 2: 既往感染性关节炎(需氧菌、厌氧菌、真菌、结核菌感染)病史是否会使患者在接受同一关节的关节成形术时更容易发生 PJI? 如果是的话,在感染性关节炎发生后多久,可以在同一关节进行择期关节置换术?

建议: 既往感染性关节炎病史的确会使患者在接受同一关节的关节成形术时更容易发生 PJI。在缺乏确切证据的情况下,我们建议至少延迟关节置换术直到抗生素治疗完成,并且感染的临床症状消失,但不得早于感染事件发生后的 3 个月。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 87%;反对: 9%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在既往感染性关节炎患者中 TJA 的作用尚不明确。这些患者所涉及的影响变量众多,使得目前所有队列研究之间难以进行统计比较。这些变量包括: 感染性关节炎的发病年龄(儿童/成人)、有/无骨髓炎、感染的关节类型(膝关节/髋关节)、手术类型(一期/二期)、感染性关节炎与 TJA 之间的时间间隔或两期手术之间的时间间隔,以及最初导致感染性关节炎的病原体(普通细菌/结核菌)。与其他变量相比,上述变量尤其重要,因为它们导致了感染性关节炎患者之间巨大的异质性。

既往的研究经常将具有不同变量的患者放在同一组内,因此其结果的统计效能和可靠性均较低。我们对既往文献^[1-51]进行了系统综述,其中包括一些研究直接将既往感染性关节炎的患者与在同一机构接受初次 TJA 的患者进行比较,以评估这种患者是否有更大的 PJI 风险^[39]。一项对 36 名患者(每组 18 名)进行的病例对照研究发现,既往感染性关节炎的 TJA 患者与骨关节炎的 TJA 患者相比感染率没有显著差异^[39]。这项研究的局限性在于其样本量较小,因此该研究的作者指出,仍需要进行更大样本量的研究来准确地比较两组之间的 PJI 发生率。

在目前发表的最大的病例系列报道中, Kim 等回顾了 170 例(85%感染金黄色葡萄球菌)接受一期 THA 并且存在静止性感染(感染后平均 33 年)的患者,这些患者在儿童时期都曾罹患感染性关节炎^[30]。在这一病例系列中,除了 1 例患者(2 个髋关节)以外,所有患者在接受 THA 时距离感染性关节炎至少有 10 年以上,而唯一发生 PJI 的就是静止期为 7 年的 2 个髋关节。因此作者建议,在感染性关节炎后,至少需要 10 年的静止期才能进行 THA^[30]。相比之下,另一个由 Seo 等报道的 62 例患者(42%耐甲氧西林葡萄球菌属)在平均静止期仅 4 年后接受一期 TKA,其 PJI 发生率为 9.7%^[43]。Jerry 等报道了 65 例(20 例骨髓炎,45 例感染性关节炎)接受一期 TKA 治疗的患者,两组平均静止期均为 18 年^[25],结果显示骨髓炎组的 PJI 率为 15%,感染性关节炎组为 4%。这些研究的结果表明,目前关于这一话题的文献存在较大异质性。

在因结核性关节炎接受 THA 治疗的患者中,文献推荐的 THA 术前静止期的时间从即刻到 10 年不等^[29,38,46]。然而,据报道,即使在经过 37~40 年的静止期后进行手术的病例中也有结核复发的现象^[50]。因此,作为术前评估的一部分,只有完成了一个完整疗程的抗结核治疗(antitubercular treatment, ATT)的患者才会考虑 THA。Tiwari 等最近对髋关节结核进行 THA 的患者进行了系统评价^[51],他们得出的结论认为,术前至少抗结核治疗 2 周,术后抗结核治疗至少持续 6~18 个月,可以降低复发率。研究还表明,有窦道渗出的患者不应行一期 THA,而应进行二期手术^[51]。

由于现有文献的局限性,本次根据这些研究进行的统计分析,汇集了 1 300 例 TJA 的数据,得到了加权感染率(表 2-1-3)。为了解决异质性问题,我们将队列分为多个亚组,包括一期和二期手术、成人感染性关节炎和儿童(<18 岁)感染性关节炎等。这些数据表明对于既往感染性关节炎的患者来说,TKA PJI 发生率为 8.26%,THA PJI 发生率为 5.20%,细菌性感染性关节炎和结核性关节炎的 PJI 发生率均为 6%左右。接下来,我们按照治疗类型对队列进行细分(一期手术/二期手术),然后通过进一步划分这两个组进行分析(表 2-1-4)。以这种方式对数据进行统计和加权,可以进行更为均质的分析,但由于样本量的限制,在这些队列中难以进行进一步划分。如前所述,由于个体研究设计的局限性,无法对这些感染率进行比较统计。

综上所述,与既往无感染的原发性关节炎患者相比,既往有感染性关节炎的患者在同一关节接受 TJA 时的感染率增加。以下建议基于目前有限的证据: 通过关节置换术治疗感染性关节炎(活动/进展期感染性关节炎为二期 TJA,静止期感染性关节炎为一期 TJA)可能产生良好的功能效果。本研究是迄今为止唯一一项直接比较一期和二期 TJA 的研究,表明活动/进展期感染性关节炎感染控制率高达 87%,静止期感染性关节炎感染控制率高达 95%。目前仍然缺乏适当规模的随机临床试验或前瞻性比较病例对照研究来更好地支持以上建议。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

表 2-1-3 同一关节感染性关节炎后 TJA 发生 PJI 的比例

患者类型	PJI 发生率(同一关节)	95%CI
全部研究(n=1 300)	5.96%	4.24~7.94
一期 TJA(n=1 020)	5.14%	3.31~7.36
二期 TJA(n=280)	8.70%	5.77~12.49
细菌性(n=977)	5.84%	3.97~8.05
结核性(n=323)	6.09%	2.94~10.28
成人期发病(n=717)	8.35%	6.48~10.55
儿童期发病(n=583)	2.18%	1.16~3.70
THA(n=1 037)	5.20%	3.50~7.21
TKA(n=263)	8.26%	5.30~12.15
总的初次 TJA(根据文献报道) ^[1-6]	0.4%~1.5%	NA

表 2-1-4 按一期/二期手术划分的感染率,并进一步细分以减少异质性

	所有感染性关节炎接受全关节置换的患者(n=1 300)							
	一期手术				二期手术			
感染性关节炎发病年龄	成人期 (n=437)	95%CI	儿童期 (n=583)	95%CI	成人期 (n=280)	95%CI	儿童期 (n=0)	95%CI
PJI 发生率	8.12%	5.78~11.01	2.18%	1.16~3.70	8.70%	5.77~12.49	NA	NA
病原体类型	结核菌 (n=314)	95%CI	细菌 (n=706)	95%CI	结核菌 (n=9)	95%CI	细菌 (n=271)	95%CI
PJI 发生率	6.32%	2.97~10.82	4.54%	2.51~7.13	0.00%	NA	8.98%	5.95~12.88
手术类型	THA (n=807)	95%CI	TKA (n=213)	95%CI	THA (n=230)	95%CI	TKA (n=50)	95%CI
PJI 发生率	4.08%	2.36~6.23	8.62%	5.27~13.12	9.14%	5.83~13.49	6.91%	1.86~16.98

参考文献:

- [1] Lindeque B, Hartman Z, Noshchenko A, Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 2014; 37: 257-265.
- [2] Lindgren V, Gordon M, Wretenberg P, Karrholm J, Garellick G. Deep infection after total hip replacement; a method for national incidence surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 1491-1496.
- [3] Martin JR, Beahrs TR, Stuhlman CR, Trousdale RT. Complex primary total knee arthroplasty: long-term outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1459-1470.
- [4] Naranje S, Lendway L, Mehle S, Gioe TJ. Does operative time affect infection rate in primary total knee arthroplasty? *Clin Orthopaedics Related Res*. 2015; 473: 64-69.
- [5] Partridge T, Jameson S, Baker P, Dechan D, Mason J, Reed MR. Ten-year trends in medical complications following 540,623 primary total hip replacements from a national database. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 360-367.
- [6] Triantafyllopoulos GK, Soranoglou VG, Memsoudis SG, Sculco TP, Poultsides LA. Rate and risk factors for periprosthetic joint infection among 36,494 primary total hip arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1166-1170.
- [7] Anagnostakos K, Duchow L, Koch K. Two-stage protocol and spacer implantation in the treatment of destructive septic arthritis of the hip joint. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016; 136: 899-906.
- [8] Anagnostakos K, Jung J. Complications after hip spacer implantation. *Hip Int*. 2010; 20: 356.
- [9] Ashraf MO, Asumu T. Bilateral knee replacements for treatment of acute septic arthritis in both knees. *Orthop Surg Traumatol*. 2013; 23: S247-S250.
- [10] Bac DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in stiff knees after previous infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 333-336.
- [11] Bauer T, Lacoste S, Lhotellier L, Mamoudy P, Lortat-Jacob A, Hardy P. Arthroplasty following a septic arthritis history: a 53 cases series. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010; 96: 840-843.
- [12] Chen CE, Wang JW, Juhn RJ. Total hip arthroplasty for primary septic arthritis of the hip in adults. *Int Orthop*. 2008; 32: 573-580.
- [13] Chen CM, Lin HH, Hung SC, Huang TF, Chen WM, Liu CL, et al. Surgical treatment for septic arthritis of the knee joint in elderly patients; a 10-year retrospective clinical study. *Orthopedics*. 2013; 36: e434-e443.
- [14] Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *J Bone Joint Surg Am*. 1983; 65: 1256-1265.
- [15] Cho YJ, Patel D, Chun YS, Shin WJ, Rhyu KH. Novel antibiotic-loaded cement femoral head spacer for the treatment of advanced pyogenic arthritis in adult hip. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1899.
- [16] Diwanji SR, Kong IK, Park YH, Cho SG, Song EK, Yoon TR. Two-stage reconstruction of infected hip joints. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 656-661.
- [17] El-Ganzoury I, Eid AS. Two-stage arthroplasty using functional temporary prosthesis to treat infected arthroplasty and septic arthritis of the hip. *J Orthopaedics*. 2015; 12: S86-S93.
- [18] Farrell MJ, Jr., Bryan RS. Total knee arthroplasty after septic arthritis. *Orthop Clin North Am*. 1975; 6: 1057-1062.
- [19] Fleck EE, Spanghl MJ, Rapuri VR, Beauchamp CP. An articulating

- antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3055-3064.
- [20] Gao X, He RX, Yan SG. Total hip arthroplasty for patients with osteoarthritis secondary to hip pyogenic infection. *Chin Med J.* 2010; 123: 156-159.
- [21] Hardinge K, Cleary J, Charnley J. Low-friction arthroplasty for healed septic and tuberculous arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1979; 61-b: 144-147.
- [22] Hochreiter B, Strahm C, Behrend H. Short-interval two-stage approach to primary total knee arthroplasty for acutely septic osteoarthritic knees. *Knee Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3115-3121.
- [23] Hsu YP, Su CC, Chih CJ, Wei KY. Septic arthritis of adult hip treated by total hip replacement — a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 1997; 13: 195-199.
- [24] Huang TW, Huang KC, Lee PC, Tai CL, Hsieh PH. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip. *J Trauma.* 2010; 68: 965-969.
- [25] Jerry GJ, Jr., Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 235: 135-140.
- [26] Jupiter JB, Karchmer AW, Lowell JD, Harris WH. Total hip arthroplasty in the treatment of adult hips with current or quiescent sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1981; 63: 194-200.
- [27] Kelm J, Bohrer P, Schmitt E, Anagnostakos K. Treatment of proximal femur infections with antibiotic-loaded cement spacers. *Int J Medical Sci.* 2009; 6: 258-264.
- [28] Kim YH. Total arthroplasty of the hip after childhood sepsis. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73: 783-786.
- [29] Kim YH, Han DY, Park BM. Total hip arthroplasty for tuberculous coxarthrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1987; 69: 718-727.
- [30] Kim YH, Oh SH, Kim JS. Total hip arthroplasty in adult patients who had childhood infection of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Feb; 85-a: 198-204.
- [31] Kim YH, Seo HS, Kim JS. Outcomes after THA in patients with high hip dislocation after childhood sepsis. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 2371-2378.
- [32] Laforgia R, Murphy JC, Redfern TR. Low friction arthroplasty for old quiescent infection of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 1988; 70: 373-376.
- [33] Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 404: 226-231.
- [34] Li L, Chou K, Deng J, Shen F, He Z, Gao S, et al. Two-stage total hip arthroplasty for patients with advanced active tuberculosis of the hip. *J Orthop Surg Res.* 2016; 11: 38.
- [35] Lim SJ, Park YS. Modular cementless total hip arthroplasty for hip infection sequelae. *Orthopedics.* 2005; 28: s1063-s1068.
- [36] McLaughlin RE, Allen JR. Total hip replacement in the previously infected hip. *South Medical J.* 1977; 70: 573-575.
- [37] Nazarian DG, de Jesus D, McGuigan F, Booth RE, Jr. A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 16-21.
- [38] Neogi DS, Yadav CS, Ashok K, Khan SA, Rastogi S. Total hip arthroplasty in patients with active tuberculosis of the hip with advanced arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 605-612.
- [39] Papanna MC, Chebbout R, Buckley S, Stockley I, Hamer A. Infection and failure rates following total hip arthroplasty for septic arthritis: a casecontrolled study. *Hip Int.* 2018; 28: 63.
- [40] Park YS, Moon YW, Lim SJ, Oh I, Lim JS. Prognostic factors influencing the functional outcome of total hip arthroplasty for hip infection sequelae. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 608-613.
- [41] Poignard A, Bouhou M, Homma Y, Hernigou P. Septic arthritis of the hip in adults with sickle cell anemia. *Orthop Rev.* 2011; 3: e1.
- [42] Romano CL, Romano D, Meani E, Logoluso N, Drago L. Two-stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 129.
- [43] Seo JG, Moon YW, Park SH, Han KY, Kim SM. Primary total knee arthroplasty in infection sequelae about the native knee. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 2271-2275.
- [44] Shaikh AA, Ha CW, Park YG, Park YB. Two-stage approach to primary TKA in infected arthritic knees using intraoperatively molded articulating cement spacers. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 2201-2207.
- [45] Shen H, Wang QJ, Zhang XL, Jiang Y. Novel articulating medullarysparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics.* 2013; 36: e404-e408.
- [46] Sidhu AS, Singh AP, Singh AP. Total hip replacement in active advanced tuberculous arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91: 1301-1304.
- [47] Su JY, Huang TL, Lin SY. Total knee arthroplasty in tuberculous arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 323: 181-187.
- [48] Wang JW. Uncemented total arthroplasty in old quiescent infection of the hip. *J Formos Med Assoc.* 1997; 96: 634-640.
- [49] Zhang L, Li Y, Guo X, Xu H, Zhou Y. [Mid-term results of total hip arthroplasty for osteoarthritis secondary to hip sepsis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2014 Feb; 28: 218-222.
- [50] Johnson R, Barnes KL, Owen R. Reactivation of tuberculosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1979; 61-b: 148-150.
- [51] Tiwari A, Karkhur Y, Maimi L. Total hip replacement in tuberculosis of hip: a systematic review. *J Clin Orthop Trauma.* 2018; 9: 54-57.

Jean-Yves Jenny, Yale Fillingham

问题 3: 对于化脓性关节炎拟行初次关节置换的患者,哪些情况下需要首先一期行关节切除成型及抗生素间隔物植入术,一段时间之后再行二期关节置换术?

建议: 髌、膝关节的活动性化脓性关节炎或慢性骨髓炎的患者应行二期关节置换术。证据显示,化脓性关节炎非活动期患者行一期关节置换术后只有有限的感染复发风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 85%;反对: 11%;弃权: 4%。绝对多数,强烈一致。

阐释

髌、膝关节的化脓性炎症一个常见后遗症是关节退行性病变,不过髌、膝关节化脓性关节炎发病率相当低。所以,骨科医生很少处理由于化脓性关节炎致关节退行性病变的病例,从而也较难做出临床决策。同样,由于较低的发病率,我们也很难找到足量的文献指导治疗方案。

在已报道的结果中,既往文献处理髌、膝关节活动期及非活动期化脓性关节炎/骨髓炎的方案是不一样的。非活动期化脓性关节炎/骨髓炎患者通常有长程感染病史,且通过实验室检查血、关节液穿刺及影像学检查未有活动

感染征象。鉴于文献给出的不同处理方法,我们研究了两大类不同患者人群。

在 THA 患者的报道中,7 篇文献(共 98 例髌)报道了化脓性关节炎/骨髓炎活动期的研究,9 篇文献(共 398 例髌)报道了化脓性关节炎/骨髓炎非活动期的研究(表 2-1-5)。前 7 篇文献中,所有活动性感染患者都采用了二期关节置换术,感染再发生率为 10.2%。所有非活动性患者都采用了一期关节置换术,感染再发生率为 1.5%。

关于 THA 的研究则更少。7 篇文献(共 46 例髌)报道了化脓性膝关节炎/骨髓炎活动期的研究,5 篇文献(共 89 例膝)报道了化脓性膝关节炎/骨髓炎非活动期的研究

表 2-1-5 髌关节化脓性关节炎/骨髓炎活动期与非活动期相关研究

作者,年份	感染分类 (活动期 vs. 非活动期)	手术方式 (一期 vs. 二期)	髌关节病例数	平均随访时间 (月)	感染复发数
Kim(2003) ^[1]	非活动期	一期	170	119	2
Park(2005) ^[2]	非活动期	一期	75	70	1
Lustig(2007) ^[3]	非活动期	一期	17	72	1
Chen(2008) ^[4]	活动期	二期	28	77	4
Kim(2009) ^[5]	非活动期	一期	62	156	1
Yoo(2009) ^[6]	非活动期	一期	38	100	1
Gao(2010) ^[7]	非活动期	一期	19	34	0
Bauer(2010) ^[8]	活动期/非活动期	二期/一期	13/9	60	2/0
Huang(2010) ^[9]	活动期	二期	15	42	0
Fleck(2011) ^[10]	活动期	二期	10	28	1
Shen(2013) ^[11]	活动期	二期	5	40	0
Anagnostakos(2016) ^[12]	活动期	二期	16	45	3
Papanna(2017) ^[13]	活动期/非活动期	二期/一期	11/7	70/72	0/0

表 2-1-6 膝关节化脓性关节炎/骨髓炎活动期与非活动期相关研究

作者,年份	感染分类 (活动期 vs. 非活动期)	手术方式 (一期 vs. 二期)	髌关节病例数	平均随访时间 (月)	感染复发数
Böhler(2000) ^[14]	活动期	一期	3	15	0
Lee(2002) ^[15]	非活动期	一期	20	60	1
Nazarian(2003) ^[16]	活动期	二期	14	54	0
Bae(2005) ^[17]	非活动期	一期	32	120	2
Kirpalani(2005) ^[18]	活动期	二期	5	38	0
Bauer(2010) ^[8]	活动期/非活动期	二期/一期	17/14	60	2/1
Ashraf(2013) ^[19]	活动期	二期	2	30	0
Chen(2013) ^[20]	非活动期	一期	22	未报道	未报道
Hochreiter(2016) ^[21]	活动期	二期	2	12	0

(表 2-1-6)。所有文献中,除了 3 例患者(采用了一期关节置换术,都未复发),其余所有活动性感染患者都采用了二期关节置换术,感染再发生率为 4.7%。同髌关节相似,所有非活动性患者都采用了一期膝关节置换术,共 4.5% 的感染再发生率。

文献提示,关节活动性感染患者拟行关节置换术时,应当常规行二期关节置换术,非活动期患者则采用一期关节置换术。尽管这些参数提示感染率都很低,但化脓性关节炎活动期行一期关节置换术失败率相关数据比较有限,也尚无非活动期患者行二期置换手术的相关数据。所以,

这些推荐也有可能根据之后的研究而更改。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Kim YH, Oh SH, Kim JS. Total hip arthroplasty in adult patients who had childhood infection of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 198-204.
- [2] Park YS, Moon YW, Lim SJ, Oh I, Lim JS. Prognostic factors influencing the functional outcome of total hip arthroplasty for hip infection sequelae. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 608-613. doi: 10.1016/j.arth.2005.04.003.
- [3] Lustig S, Vaz G, Guyen O, Tayot O, Chavane H, Bejui-Hugues J, et al. [Total hip arthroplasty after hip arthrodesis performed for septic arthritis]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2007; 93: 828-835.

- [4] Chen CE, Wang JW, Juhn RJ. Total hip arthroplasty for primary septic arthritis of the hip in adults. *Int Orthop*. 2008; 32: 573-580. doi: 10.1007/s00264-007-0366-1.
- [5] Kim YH, Seo HS, Kim JS. Outcomes after THA in patients with high hip dislocation after childhood sepsis. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 2371-2378. doi: 10.1007/s11999-008-0654-0.
- [6] Yoo MC, Cho YJ, Kim KI, Rhyu KH, Chun YS, Chun SW, et al. Cementless total hip arthroplasty with medial wall osteotomy for the sequelae of septic arthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 1: 19-26. doi: 10.4055/cios.2009.1.1.19.
- [7] Gao X, He R, Yan S. Total hip arthroplasty for patients with osteoarthritis secondary to hip pyogenic infection. *Chin Med J*. 2010; 123: 156-159.
- [8] Bauer T, Lacoste S, Lhotellier L, Mamoudy P, Lortat-Jacob A, Hardy P. Arthroplasty following a septic arthritis history: a 53 cases series. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010; 96: 840-843. doi: 10.1016/j.otsr.2010.06.009.
- [9] Huang TW, Huang KC, Lee PC, Tai CL, Hsieh PH. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip. *J Trauma*. 2010; 68: 965-969. doi: 10.1097/TA.0b013e3181af6c70.
- [10] Fleck EE, Spanghel MJ, Rapuri VR, Beauchamp CP. An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3055-3064. doi: 10.1007/s11999-011-1903-1.
- [11] Shen H, Wang QJ, Zhang XL, Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics*. 2013; 36: e404-e408. doi: 10.3928/01477447-20130327-13.
- [12] Anagnostakos K, Duchow L, Koch K. Two-stage protocol and spacer implantation in the treatment of destructive septic arthritis of the hip joint. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016; 136: 899-906. doi: 10.1007/s00402-016-2455-3.
- [13] Papanna MC, Chebbout R, Buckley S, Stockley I, Hamer A. Infection and failure rates following total hip arthroplasty for septic arthritis: a case-controlled study. *Hip Int*. 2018; 28: 63-67. doi: 10.5301/hipint.5000538.
- [14] Böhrler M, Danielczyk I, Kasperek M, Knahr K. [Gonarthrosis and empyema in geriatric patients. Combined synovectomy and KTEP implantation procedure]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 2000; 138: 69-73. doi: 10.1055/s-2000-10117.
- [15] Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 404: 226-231.
- [16] Nazarian DG, de Jesus D, McGuigan F, Booth RE. A two-stage approach to primary knee arthroplasty in the infected arthritic knee. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 16-21.
- [17] Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in stiff knees after previous infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 333-336.
- [18] Kirpalani PA, In Y, Choi NY, Koh HS, Kim JM, Han CW. Two-stage total knee arthroplasty for non-salvageable septic arthritis in diabetes mellitus patients. *Acta Orthop Belg*. 2005; 71: 315-320.
- [19] Ashraf MO, Asumu T. Bilateral knee replacements for treatment of acute septic arthritis in both knees. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013; 23 Suppl 2: S247-S250. doi: 10.1007/s00590-012-1074-0.
- [20] Chen CM, Lin HH, Hung SC, Huang TF, Chen WM, Liu CL, et al. Surgical treatment for septic arthritis of the knee joint in elderly patients: a 10-year retrospective clinical study. *Orthopedics*. 2013; 36: e434-e443. doi: 10.3928/01477447-20130327-19.
- [21] Hochreiter B, Strahm C, Behrend H. Short-interval two-stage approach to primary total knee arthroplasty for acutely septic osteoarthritic knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3115-3121. doi: 10.1007/s00167-016-3982-8.

Arash Aalirezaie, Nirav K. Patel, Zoran Bozinovski, Hamed Vahedi, Perica Lazarovski

问题 4: 患者既往进行过髋关节关节镜手术是否会增加后续 SSI/PJI 风险?

建议: 没有证据证明既往髋关节镜手术会增加后续 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 81%; 反对: 11%; 弃权: 8%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

近十年来, 髋关节镜治疗越来越广泛地被应用于各种关节内或关节外疾病^[1,2]。髋关节镜检查是目前已知的治疗 FAI 的一种安全有效的方法^[3,4]。据推测, 关节镜下处理撞击或盂唇病变将延缓关节退行性疾病的发病过程。然而, 有相当一部分采用保守治疗和关节镜治疗的 FAI 患者最终都进行了 THA^[5,6]。有髋关节手术史行二次手术时, 可能会因为第一次手术形成的瘢痕和改变的神经血管解剖结构而更加复杂。此外, 在髋关节镜检查过程可能污染髋部, 这使患者在 THA 后易发生 SSI/PJI。

一些研究评估了同侧髋关节镜检查后 THA 的功能和临床结局^[7-12]。所有关于该问题的研究都是侧重于功能和临床结果的病例对照研究。可用的研究当中并没有足够数量的患者来比较确定关节镜检查前后 SSI/PJI 的风险。Zingg 等^[7]比较了三组患者: 一组是先前做过同侧髋关节镜检查, 并后续接受了 THA 治疗的 18 名患者, 与两个对照组进行比较, 并进行至少 1 年的随访。其中一个对照组接受相同的方法和内植物, 另一个配对对照组严格匹

配年龄、BMI 和 Charnley 分类。在他们的病例组中, 只有 1 名患者因缝线肉芽肿产生浅表伤口感染而接受了抗生素治疗。他们报道, 之前的髋关节镜检查不会对 THA 的表现或短期临床结果产生负面影响。

Nam 等^[12]比较了 43 例接受髋关节镜手术后接受髋关节表面置换术的实验组患者, 以及按照 1:2 比例匹配的 86 例对照组患者。比较两组在 6 周、3 个月、6 个月、1 年和最近的随访时间的不同时间点评估各种临床和功能结果。在功能评分、活动范围或并发症方面没有报道最终的差异, 其中还发现最后一次随访时两组感染没有差别。

Haughom 等^[10]评估了 42 例在先前进行髋关节镜检查后接受 THA 治疗的髋关节, 平均随访 3.3 年, 并将其与年龄、性别和 BMI 按照 1:2 匹配的原发性 THA 组进行比较。在术后 HHS、并发症发生率或翻修率中没有观察到显著差异。每组有 1 名患者罹患 PJI 并接受翻修。

Charles 等^[9]比较了 39 例在髋关节镜检查后接受 THA 治疗的患者, 以及按照 1:1 比例匹配年龄、性别和体重指数的未接受过髋关节镜检查而接受 THA 治

疗的患者。在至少 1 年的随访期间(平均 52 个月),两组在术后深部假体周围感染方面没有统计学上的显著差异。

在最近的一项研究中,Perets 等^[11]将既往有髌关节镜检查史的 35 例 THA 患者与 1:1 匹配的对照组进行比较。匹配标准是年龄、性别、BMI、手术方法和是否使用机器人辅助。他们在至少 2 年的随访后评估了 HHS、Forgotten Joint Score - 12、视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)、满意度、术后并发症和再次手术率。在病例组中,2 名患者(5.7%)发生轻微感染,保守治疗后缓解,而对照组中的感染/并发症发生率为 0。尽管先前有关节镜手术史的病例组有较高的并发症发生率($n=5, 14.3%$)和再次手术率($n=4, 11.4%$),但只有总并发症的发生率接近统计学显著性差异($P=0.054$)。并发症包括尿路感染、切口周围麻木、轻微感染和对缝合线的过敏反应。根据现有的证据,我们无法得出以下结论,即先前的髌关节镜检查使接受 THA 的患者暴露于更高的感染风险。需要进行更大样本量的研究以进一步探索这一重要问题。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Maradit Kremers H, Schilz SR, Van Houten HK, Herrin J, Koehnig KM, Bozic KJ, et al. Trends in utilization and outcomes of hip arthroscopy in the united states between 2005 and 2013. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 750-755. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.004.
- [2] Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, Maselli JH, Lindenauer PK, Auerbach AD. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1053-1060. doi: 10.1016/j.arth.2009.06.021.
- [3] Botsers IB, Smith TW, Nasser R, Domb BG. Open surgical dislocation versus arthroscopy for femoroacetabular impingement: a comparison of clinical outcomes. *Arthroscopy*. 2011; 27: 270-278. doi: 10.1016/j.arthro.2010.11.008.
- [4] Fabricant PD, Heyworth BE, Kelly BT. Hip arthroscopy improves symptoms associated with fai in selected adolescent athletes. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 261-269. doi: 10.1007/s11999-011-2015-7.
- [5] Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Nötzli H, Siebenrock KA. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 417: 112-120. doi: 10.1097/01.blo.0000096804.78689.c2.
- [6] Ng VY, Arora N, Best TM, Pan X, Ellis TJ. Efficacy of surgery for femoroacetabular impingement: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2010; 38: 2337-2345. doi: 10.1177/0363546510365530.
- [7] Zingg PO, Schallberger A, Rüdiger HA, Poutawera V, Dora C. Does previous hip arthroscopy negatively influence the short term clinical result of total hip replacement? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012; 132: 299-303. doi: 10.1007/s00402-011-1352-z.
- [8] Spencer-Gardner LS, Camp CL, Martin JR, Sierra RJ, Trousdale RT, Krych AJ. Does prior surgery for femoroacetabular impingement compromise hip arthroplasty outcomes? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1899-1903. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.036.
- [9] Charles R, LaTulip S, Goulet JA, Pour AE. Previous arthroscopic repair of femoro-acetabular impingement does not affect outcomes of total hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2017; 41: 1125-1129. doi: 10.1007/s00264-016-3330-0.
- [10] Haugom BD, Plummer DR, Hellman MD, Nho SJ, Rosenberg AG, Della Valle CJ. Does hip arthroscopy affect the outcomes of a subsequent total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1516-1518. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.008.
- [11] Perets I, Mansor Y, Mu BH, Walsh JP, Ortiz-Declet V, Domb BG. Prior arthroscopy leads to inferior outcomes in total hip arthroplasty: a match-controlled study. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3665-3668. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.050.
- [12] Nam D, Maher P, Nath T, Su EP. Does a prior hip arthroscopy affect clinical outcomes in metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty? *Am J Orthop*. 2014; 43: E255-E260.

Arash Aalirezaie, Nirav K. Patel, Zoran Bozinovski, Hamed Vahedi, Perica Lazarovski

问题 5: 接受过膝关节镜手术的患者,接受择期关节置换术后 SSI/PJI 的风险是否会增加?

建议: 没有证据表明膝关节镜检查后的患者接受 TKA 发生 SSI/PJI 的风险会增加。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 81%;反对: 12%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

对退行性膝关节进行关节镜手术的效果是不确定的,但近年来这种手术经常开展。有争议的适应证包括,患有退行性关节疾病的年轻人行关节镜检查以延迟 TKA^[1,2],以及老年患者为了减轻疼痛^[3,4]。膝关节镜可以适当地用于游离体摘除、半月板切除术、软骨成形术、韧带重建,以及在单髌膝关节置换术前作为诊断工具^[5]。膝关节镜检查后 1 年内进行 TKA 的发生率为 10%~12%^[6-8],而接受过膝关节韧带手术后的患者患膝关节骨性关节炎且需要行 TKA 手术的风险增加^[9]。研究表明,在先前进行过膝关节开放手术的患者中,TKA 术后翻修和 PJI 的风险增加^[10-12],但是膝关节镜检查引起风险增加是有争议的。

Piedade 等在两项回顾性队列研究中评估了 TKA 的预后和并发症^[11,13]。第一组为 1119 例一期 TKA 患者,无手术史,而 60 例一期 TKA 患者有关节镜清创病史,最少随访 2 年。关节镜组 2 例(3%)和无手术史 TKA 组 14 例(1.25%)有随后的 PJI。先前进行过关节镜手术的 TKA 组患者中总并发症发生率、再次手术率和翻修发生率均较高,但未达到统计学显著性差异。此外,作者发现关节镜检查之后进行 TKA 的间期(平均 4 年)与并发症或手术失败之间没有相关性^[11]。第二项研究没有具体说明感染率^[13]。Issa 等报道在既往有膝关节镜手术史的病例中,TKA 术后的一般性结局变量没有任何不良结果(功能、生存率和翻修率)。正如 Werner 等所示,关节镜检查和 TKA 之间的时间间隔也很重要^[8]。他从一个国家数据库评估了 TKA 术前膝关节镜检查与术后并发症(感染、关

节僵硬和静脉血栓栓塞)的关系。将3个队列相互比较,并与一个年龄匹配的队列进行比较。三组患者分别为:膝关节镜检查后6个月内($n=681$)、6~12个月内($n=1301$)和1~2年内($n=1069$),结果显示关节镜后6个月内进行的TKA与术后感染、僵硬和静脉血栓栓塞的发生率增加有关。

Viste等对160例经膝关节镜检查(不包括韧带重建)的TKA患者的长期KSS、生存率和并发症进行了评估^[6],结果与320例未经手术的TKA患者的数据进行1:2匹配,平均随访9年,关节镜检查与TKA平均间隔5年。尽管在对照组有2例,关节镜组有3例PJI,但这些发现没有统计学意义($P=0.2$)。此外,两组在并发症、运动范围和翻修率方面没有显著差异。25名患者(15.6%)在TKA术前1年内进行了膝关节镜检查,期间感染、其他并发症、再次手术或翻修的风险没有增加。

一项国家登记系统的数据库研究发现,在对64566例一期TKA的12个月的多变量回归分析中,TKA术前的韧带重建术($OR=1.85$)是PJI的独立危险因素,但没有详细说明是开放性手术还是关节镜检查。有趣的是,在同一项研究中,半月板切除术是一个独立的保护因素($OR=0.66$)。

我们的结论是,既往的膝关节镜手术似乎不会增加TKA术后的SSI/PJI发生率。然而,大多数关于这一主题的研究都是回顾性的,且病例数较少,因此很难准确评估随后感染的风险。只有一项研究显示在6个月内感染率增加,并且该结论没有在其他文献中重复报道过。针对这一问题还需要进一步的研究。在此之前,外科医生可能希望考虑在关节镜手术后至少延迟6个月进行TKA,以尽量减少可能存在的任何风险,特别是在高危患者中。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Steadman JR, Briggs KK, Matheny LM, Ellis HB. Ten-year survivorship after knee arthroscopy in patients with Kellgren-Lawrence grade 3 and grade 4 osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy*. 2013; 29: 220-225. doi: 10.1016/j.arthro.2012.08.018.
- [2] Miller BS, Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Rodkey WG. Patient satisfaction and outcome after microfracture of the degenerative knee. *J Knee Surg*. 2004; 17: 13-17.
- [3] van den Bekerom MPJ, Patt TW, Rutten S, Raven EEJ, van de Vis HMV, Albers GHR. Arthroscopic debridement for grade III and IV chondromalacia of the knee in patients older than 60 years. *J Knee Surg*. 2007; 20: 271-276.
- [4] Yang SS, Nisonson B. Arthroscopic surgery of the knee in the geriatric patient. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; 50-58.
- [5] Lloyd JM, Watts MC, Stokes AP, Peden SA, McMeniman PJ, Myers PT. Medium term results of per-operative knee arthroscopy in confirming suitability for unicompartmental arthroplasty. *Knee*. 2012; 19: 908-912. doi: 10.1016/j.knee.2012.03.005.
- [6] Viste A, Abdel MP, Ollivier M, Mara KC, Krych AJ, Berry DJ. Prior knee arthroscopy does not influence long-term total knee arthroplasty outcomes and survivorship. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3626-3631. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.052.
- [7] Fedorka CJ, Cerynik DL, Tauberg B, Toossi N, Johanson NA. The relationship between knee arthroscopy and arthroplasty in patients under 65 years of age. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 335-338. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.024.
- [8] Werner BC, Burrus MT, Novicoff WM, Browne JA. Total knee arthroplasty within six months after knee arthroscopy is associated with increased postoperative complications. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1313-1316. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.023.
- [9] Louboutin H, Debarge R, Richou J, Selmi TAS, Donell ST, Neyret P, et al. Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: a review of risk factors. *Knee*. 2009; 16: 239-244. doi: 10.1016/j.knee.2008.11.004.
- [10] Abdel MP, von Roth P, Cross WW, Berry DJ, Trousdale RT, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in patients with a prior tibial plateau fracture: a long-term report at 15 years. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 2170-2172. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.032.
- [11] Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. TKA outcomes after prior bone and soft tissue knee surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21: 2737-2743. doi: 10.1007/s00167-012-2139-7.
- [12] Weiss NG, Parvizi J, Trousdale RT, Bryce RD, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in patients with a prior fracture of the tibial plateau. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A: 218-221.
- [13] Piedade SR, Pinaroli A, Servien E, Neyret P. Is previous knee arthroscopy related to worse results in primary total knee arthroplasty? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009; 17: 328-333. doi: 10.1007/s00167-008-0669-9.
- [14] Issa K, Naziri Q, Johnson AJ, Pivec R, Bonutti PM, Mont MA. TKA results are not compromised by previous arthroscopic procedures. *J Knee Surg*. 2012; 25: 161-164.
- [15] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J*. 2016; 98-B: 334-340. doi: 10.1302/0301-620X.98B3.36775.

Francisco Reyes, Jorge Manrique, Mojib Manzary, Wei Huang

问题 6: 进行门诊 TJA 的患者发生 SSI/PJI 的风险更高吗?

建议: 不,接受门诊 TJA 的患者发生 SSI/PJI 的风险并不会更高。

证据级别: 中等。

代表投票: 同意: 83%;反对: 8%;弃权: 9%。一致,强烈共识。

阐释

PJI 是一种对患者和医生都有严重影响的并发症。TKA 后 30 天内再手术的主要原因即为浅部或深部 SSI,占非计划二次手术的 12.1%。SSI 占 THA 后非计划再入院的 23.5%,仅次于髌脱位。Lovett-Carter 等报

道,在并发症、性别和手术时间之外,住院时间也与 SSI 和 PJI 的发生有关^[2]。这篇文章并没有将门诊 TJA 视为担忧。

在一项包含了 58 000 个标准住院的初次 THA 患者的研究中,深部 SSI 发生率约为 0.2%^[3]。在一项更新的研究中,Lovett-Carter 等统计了 742 名门诊 THA 患者和

816 名门诊 TKA 患者,其中发生 SSI 的病例数量分别为 0 和 3 例^[2]。

Nelson 等对 ACS NSQIP 中 2005~2014 年接受 THA 的门诊患者(住院日 0 天)及住院患者(住院日 1~5 天)进行了收集。63 844 名 THA 患者中有 420 名(0.66%)为门诊患者。他们总结出,接受门诊 THA 的患者术后 30 日内不良事件、再入院或感染的风险相比于住院患者并没有增加。住院日 1~5 天的患者中深部 SSI 的发生率为 0.23%,门诊患者中则为 0($P=0.319$)。浅部 SSI 的发生率分别为 0.64%及 0.48% ($P=0.821$)^[4]。

Springer 等对比了门诊及住院 TJA 患者术后 30 日内再入院率,对住院时间是否对再入院率和计划外护理产生影响进行了评估。这个团队发现,137 名门诊患者中仅有 1 例(0.7%)因发生感染而再入院,106 名住院患者全部没有发生计划外的护理^[5]。他们总结两组间术后 30 天内再入院率或计划外护理并没有统计学差异。Kolisek 等经过筛选和匹配将 64 名同一时期接受 TJA 的患者分为两组,并对比了两组间的差异,住院患者组中发现 2 例 SSI 而门诊患者组中为 0^[6]。Courtney 等认为,ACS NSQIP 中门诊及住院患者之间并发症的差异并不明显,尤其是浅部和深部 SSI^[7]。

Lovald 等在对比门诊手术患者和住院 3~4 天的患者之间的开销、并发症发生率和病死率时,认为 1.9%和 2.0%的 SSI 发生率并没有明显差异^[8]。此外,Goyal 等进行了一项多中心随机对照研究,对门诊 THA(108 例)和住院 THA(112 例)患者进行对比。结果显示,在 4 周的随访中,SSI 发生率分别为 0.92%和 0.89%,没有明显差异^[9]。Klein 等报道,在 90 天的随访中 549 名门诊 THA 患者中有 5 例感染(0.9%)^[10]。Berger 等在相同的随访时期内评估了 25 名门诊 UKA 和 86 名门诊 TKA 患者,仅发现 1 例接受清创灌注^[11]。Bovonratwet 等对 956 名住院 TKA 患者和 642 名门诊 TKA 患者进行了 30 天的随访,SSI 发生率分别为 0.85 和 0.78%^[12]。

与以上提到的研究相比,仅有 1 篇由 Arshi 进行的回顾性数据库研究显示出不同的结果。他们将 4 391 名门诊 TKA 患者和 12 895 名住院 TKA 患者进行了对照,SSI 发生率分别为 1.21%和 0.91%,有明显差异^[1]。他们总结道,私营保险数据库中的数据显示出更高的围术期并发症风险,这些并发症包括内植物失效、SSI、膝僵直和深静脉血栓。不过,这项研究在选择病例时有不可忽视的偏倚,并且源数据库本身也有可能加大偏倚。

Basques 等回顾了 ACS NSQIP 数据库,对比了当天出院和住院治疗的选择性髌关节和膝关节置换术病例之间的术后并发症和 30 天随访数据^[13](表 2-1-7)。这项研究包含 1 236 名当日出院的手术病例,以及在数据库中

与之匹配的相同数量的住院病例。当日出院病例的再入院率和二次手术率更高,其中感染是最常见的原因。另一方面,住院病例组发生血栓栓塞事件更多一些。这些高再入院率是当日出院病例中所特有的。对当日出院病例进行的 30 天随访发现,术后 30 天内再入院危险因素包括 BMI>35、糖尿病和年龄>85 岁。

表 2-1-7 ACS NSQIP 数据库中门诊 TJA 及住院 TJA 患者术后 30 天内并发症的对比

SSI	门诊($n=1\ 220$)	住院($n=168\ 186$)
浅部	6(0.5%)	1 053(0.6%)
深部	4(0.3%)	354(0.2%)

总而言之,基于现有的数据,进行门诊 TJA 手术并不会使患者面临更高的 SSI/PJI 发生率。

(郭盛杰·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献:

- [1] Arshi A, Leong NL, D'Oro A, Wang C, Buser Z, Wang JC, et al. Outpatient total knee arthroplasty is associated with higher risk of perioperative complications. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1978-1986. doi: 10.2106/JBJS.16.01332.
- [2] Lovett-Carter D, Sayeed Z, Abaab L, Pallekonda V, Mihalko W, Saleh KJ. Impact of outpatient total joint replacement on postoperative outcomes. *Orthop Clin North Am.* 2018; 49: 35-44. doi: 10.1016/j.jocl.2017.08.006.
- [3] Phillips CB, Barrett JA, Losina E, Mahomed NN, Lingard EA, Guadagnoli E, et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85: 20-26. doi: 10.2106/00004623-200301000-00004.
- [4] Nelson SJ, Webb ML, Lukasiewicz AM, Varthi AG, Samuel AM, Grauer JN. Is outpatient total hip arthroplasty safe? *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1439-1442. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.053.
- [5] Springer BD, Odum SM, Vegari DN, Mokris JG, Beaver WB. Impact of inpatient versus outpatient total joint arthroplasty on 30-day hospital readmission rates and unplanned episodes of care. *Orthop Clin North Am.* 2017; 48: 15-23. doi: 10.1016/j.jocl.2016.08.002.
- [6] Kolisek FR, McGrath MS, Jessup NM, Monesmith EA, Mont MA. Comparison of outpatient versus inpatient total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1438-1442. doi: 10.1007/s11999-009-0730-0.
- [7] Courtney PM, Bonicello AJ, Berger RA. Complications following outpatient total joint arthroplasty: an analysis of a national database. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1426-1430. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.055.
- [8] Lovald ST, Ong KL, Malkani AL, Lau EC, Schmier JK, Kurtz SM, et al. Complications, mortality, and costs for outpatient and short-stay total knee arthroplasty patients in comparison to standard-stay patients. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 510-515. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.020.
- [9] Goyal N, Chen AF, Padgett SE, Tan TL, Kheir MM, Hopper RH, et al. Otto Aufranc Award: a multicenter, randomized study of outpatient versus inpatient total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 364-372. doi: 10.1007/s11999-016-4915-z.
- [10] Klein GR, Posner JM, Levine HB, Hartzband MA. Same day total hip arthroplasty performed at an ambulatory surgical center: 90-day complication rate on 549 patients. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1103-1106. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.013.
- [11] Berger RA, Kusuma SK, Sanders SA, Thill ES, Sporer SM. The feasibility and perioperative complications of outpatient knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1443-1449. doi: 10.1007/s11999-009-0736-7.
- [12] Bovonratwet P, Ondeck NT, Nelson SJ, Cui JJ, Webb ML, Grauer JN. Comparison of outpatient vs inpatient total knee arthroplasty: an ACS-NSQIP analysis. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1773-1778. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.043.
- [13] Basques BA, Tetreault MW, Della Valle CJ. Same-Day Discharge compared with inpatient hospitalization following hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1969-1977. doi: 10.2106/JBJS.16.00739.

1.3 抗生素(全身性)

Francisco Reyes, Arthur Malkani, Francisco Casas, Daniel Cuellar

问题 1: 对于接受初次 TJA 的患者,为降低其 SSI/PJI 的风险,最合适的围术期预防性抗生素方案(药物、给药方式和剂量)是什么?

建议: 最合适的围术期预防性抗生素用药为第一代或第二代头孢菌素,比如:头孢唑林(Cefazolin)或头孢呋辛(Cefuroxime)。切开皮肤前 30~60 分钟内静脉给药,单剂使用并根据体重调整剂量。

证据等级: 高。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

最理想的预防性抗生素是针对最常见的导致 SSI/PJI 的微生物的杀菌剂。在划皮时,药物必须存在于组织内,且血清浓度应高于 MIC,并在手术过程中应维持该浓度^[1,2]。第一代或第二代头孢菌素(如头孢唑林或头孢呋辛)因其较广泛的抗菌谱和低廉的价格,可用于常规围术期感染预防,且具有良好的成本效益。目前,AAOS 建议在进行包括 TJA^[3]在内的所有骨科手术的患者都应该使用这两种药物中的一种作为围术期预防用抗生素。围术期抗生素使用应针对最常见的微生物(比如:金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌和变形杆菌),避免不必要的广谱抗生素使用。除此之外,也有建议应用糖肽类抗生素(Glycopeptides)[如替考拉宁(Teicoplanin)和万古霉素(Vancomycin)]作为预防性抗生素。但它们的抗菌谱窄,对革兰阴性菌的作用差^[5-7],可作为二线用药。

万古霉素应选择性地用于 MRSA 携带者或高危定植患者,如疗养院居民和医护人员。对于有记录或怀疑对头孢菌素过敏的患者,也可使用克林霉素(Clindamycin),并应在手术切口前 1 小时内给药。万古霉素由于较长的注射时间,应在切口前 2 小时开始使用^[8,9]。尽管如上所说,万古霉素等可以作为头孢菌素过敏病例的替代药物,但单独使用万古霉素会导致较高的 SSI 发生率^[10-12]。在 Courtney 等的研究中,作者报道在预防性抗生素方案中添加万古霉素与单独使用头孢唑林相比,并不会降低 SSI 的发生率,反而会增加不良反应风险^[12]。因此,在没有明确证据的情况下,应仔细考虑双抗生素方案在预防感染方面的必要性。

在 THA 后感染患者中,30%为革兰阴性菌,Bosco 等^[13]评估了这些革兰阴性菌的流行性和毒力后制订了用于髋关节置换术患者(EGNAP)。两组以 SSI 发生率作为评价指标:一组不接受以体重为依据给药的高剂量庆大霉素,而第二组接受。未实施 EGNAP 组的 SSI 发生率为 1.19%,而 EGNAP 实施后为 0.55%($P=0.05$)^[13]。在另

一项研究中,Tan 等对 1 022 例 PJI 患者并发症的影响及围术期抗生素的使用进行了评价,用于确定并发症对感染病原体的影响。他们发现,没有一种并发症与革兰阳性或革兰阴性感染率的增加有关。他们的结果支持目前普遍的抗生物预防方案,而不是针对患者的并发症单独应用抗生素方案^[14]。

Malhas 等检测了 2001~2010 年髋关节和膝关节翻修的微生物学检测结果。他们对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)和凝血酶阴性的葡萄球菌(coagulase-negative *Staphylococcus*, CNS)进行了抗生素耐药性评价,这些葡萄球菌由局部泛特异性的来源培养所得。一共有来自 67 例患者 72 次翻修术纳入了本研究。最常见的病原菌是 SA(36%)和 CNS(35%)。甲氧西林耐药率为 CNS(72%)和 SA(20%),庆大霉素耐药率为 CNS(20%)和 SA(4%)。在所有区域(泛特异性背景)培养中,SA 对甲氧西林的耐药性从 2006 年的 32%下降到 2010 年的 16%,而庆大霉素耐药率始终为 3%,无明显变化。同时,CNS 对甲氧西林和庆大霉素的耐受率分别从 63%提高为 70%和 32%提高为 47%。2008 年之前的预防方案是头孢呋辛,2008 年后的预防方案是庆大霉素和氟氯西林^[15]。

其他药物

氟氯西林和庆大霉素 · Torkington^[16]等研究联合使用氟氯西林(2 g)和庆大霉素(3 mg/kg)单剂量在髋关节置换术(1 例)和膝关节置换术(21 例)中静脉注射预防性抗生素治疗及其对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抗菌作用。该研究表明,氟氯西林联合庆大霉素静脉注射预防性抗生素在 TKA 和 THA 中,其骨内浓度足以对抗常见致病原生物,这增加了现有证据,以支持其使用。

替考拉宁 · 4 项随机对照试验提供了强有力的证据支持使用单剂量 400 mg 的替考拉宁预防术后感染^[17,18]。虽然没有证据表明高剂量或长期治疗可导致较低的 SSI 发生率,但研究表明,该剂量可能不适用于体重超过 70 kg

的患者^[19]。

舒巴坦氨苄西林·Yuasa等^[20]比较THA术后两种剂量的舒巴坦氨苄西林的SSI发生率:1.5g和3g。他们发现和1.5g剂量组相比,3g剂量组的SSI发生率从2.9%下降到1.08%($P=0.268$),且深部感染从1.2%降到0($P=0.231$)。

氯唑西林与克林霉素·Robertson等比较了在80018例TKA病例中使用氯唑西林和克林霉素作为围术期抗生素关节感染的风险。与氯唑西林相比,克林霉素治疗关节感染失败导致翻修失败的风险更高($RR\ 1.5, 95\%CI\ 1.2\sim 2.0; P=0.001$)。克林霉素通过与50S的核糖体亚基结合抑制细菌蛋白质合成,根据细菌种类和药物浓度发挥抑菌或杀菌作用。氯西林属于内酰胺类,通过与细菌细胞壁内抑制细胞壁合成的青霉素结合蛋白结合而起作用。使用克林霉素作为围术期预防抗生素的主要原因是部分患者对青霉素过敏。尽管有5%~10%的住院患者报告对青霉素过敏,但其中大多数在I型超敏反应测试中呈阴性结果^[21]。

剂量

目前的指南和研究建议对所有关节置换的患者进行全面的抗生素预防^[23,14]。我们发现,在预防剂量方面没有一致的报道。临床操作指南:根据现有证据和专家意见,增加超重和肥胖患者术前预防性抗菌剂单次使用剂量。对于头孢唑林,建议体重超过60~80kg的患者给药2.0g,体重超过120kg的患者给药3.0g。对于氨基糖苷,剂量是根据患者的理想体重加上实际体重和理想体重差的40%来计算的。万古霉素的剂量为15mg/kg。给药的目的是达到安全有效的药物组织浓度,这个浓度要超过外科手术时抑制大多数定植性皮肤菌群生长所需的浓度^[2,7]。

Angthong等在研究中发现,2g的头孢唑林静脉注射比1g的头孢唑林静脉注射产生更大的骨内浓度。然而,更高的骨内浓度与更高的抑菌效应无关。而另一项研究表明,菌膜的形成可以持续1~2天;因此,根据假设,高剂量(2g)的头孢唑林可能比低剂量(1g)的头孢唑林更有益^[22]。

术中重复给药:中等质量的证据表明术中重复抗生素给药没有益处。临床实践指南建议在术程延长的情况下,如当术程超过了抗菌剂的半衰期甚至超过3至4小时,或严重失血(>1500ml),或为大面积烧伤患者,这些情况下推荐预防性抗生素术中重复给药。重复给予预防性抗生素,应从术前开始给药算起,超过该抗生素半衰期1~2倍时给药^[2]。

给药途径

在关节置换术前,为了使血药浓度达到MIC以上,最好的给药途径是静脉注射。手术过程中应维持治疗浓度。

虽然还需要进一步的研究,但最近的文献提出了骨内给药等替代方法^[1]。含有抗生素的灌洗溶液也曾被使用,不过缺乏此类证据。Whiteside介绍了他在2293例关节置换术中使用生理盐水冲洗的经验,其中万古霉素1000mg/L,多黏菌素25万U/L,每小时2L,没有患者因原发性感染而需要再次入院^[23]。然而,一项meta分析研究评估了在结直肠外科手术中使用局部抗生素,并没有发现其与全身抗生物制剂联合使用相较于单独全身应用抗生素预防的益处^[1]。目前,在TJA中,局部使用抗生素联合全身使用抗生素的必要性仍待研究。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Charalambous CP, Charalambous C, Tryfonidis M, Swindell R, Lipsett AP. When should old therapies be abandoned? A modern look at old studies on topical ampicillin. *J Infect.* 2003; 47: 203-209.
- [2] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017; 152: 784. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [3] American Academy of Orthopaedic Surgeons. Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty. 2004. <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1027.asp>.
- [4] Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, El Bitar Y, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95. doi: 10.2106/JBJS.L.00596.
- [5] Rezapoor M, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018; 30: 902-907. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.044.
- [6] Tornero E, Garcá-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bori G, Bosch J, Morata L, et al. Prophylaxis with teicoplanin and cefuroxime reduces the rate of prosthetic joint infection after primary arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 831-837. doi: 10.1128/AAC.03949-14.
- [7] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 1767-1774. doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [8] Mechan J, Jamali AA, Nguyen H. Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 2480-2490. doi: 10.2106/JBJS.H.01219.
- [9] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013 Nov; 95-B(11): 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.PubMedPMID: 24151261.
- [10] Hawn MT, Richman JS, Vick CC, Deierhoi RJ, Graham LA, Henderson WG, et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. *JAMA Surg.* 2013; 148: 649-657. doi: 10.1001/jamasurg.2013.134.
- [11] Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: comparative effectiveness of prophylactic antibiotics. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 970-977. doi: 10.2106/JBJS.M.00663.
- [12] Courtney PM, Melnic CM, Zimmer Z, Anari J, Lee GC. Addition of vancomycin to cefazolin prophylaxis is associated with acute kidney injury after primary joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2197-2203. doi: 10.1007/s11999-014-4062-3.
- [13] Bosco JA, Tejada PRR, Catanzano AJ, Stachel AG, Phillips MS. Expanded gram-negative antimicrobial prophylaxis reduces surgical site infections in hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 616-621. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.051.
- [14] Tan TL, Gomez MM, Kheir MM, Maltenfort MG, Chen AF. Should preoperative antibiotics be tailored according to patient's comorbidities and susceptibility to organisms? *J Arthroplasty.* 2018; 32: 1089-1094.e3. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.021.
- [15] Malhas AM, Lawton R, Reidy M, Nathwani D, Clift BA. Causative organisms in revision total hip & knee arthroplasty for infection: increasing multi-antibiotic resistance in coagulase-negative Staphylococcus and the implications for antibiotic prophylaxis. *Surgeon.* 2015; 13: 250-255. doi: 10.1016/j.surge.2014.04.002.
- [16] Torkington MS, Davison MJ, Wheelwright EF, Jenkins PJ, Anthony I, Lovering AM, et al. Bone penetration of intravenous flucloxacillin and gentamicin as antibiotic prophylaxis during total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99B: 358-364. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0328.R1.
- [17] Mollan RA, Haddock M, Webb CH. Teicoplanin vs cephamandole for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery: (preliminary results). *Eur J Surg Suppl.* 1992; 19-21.

- [18] Wall R, Klenerman L, McCullough C, Fyfe I. A comparison of teicoplanin and cefuroxime as prophylaxis for orthopaedic implant surgery: a preliminary report. *J Antimicrob Chemother.* 1988; 21: 141-146.
- [19] Hickson CJ, Metcalfe D, Elgohari S, Oswald T, Masters JP, Rymaszewska M, et al. Prophylactic antibiotics in elective hip and knee arthroplasty: an analysis of organisms reported to cause infections and national survey of clinical practice. *Bone Joint Res.* 2015; 4: 181-189. doi: 10.1302/2046-3758.411.2000432.
- [20] Yuasa T, Yamakawa J, Maczawa K, Kaneko K. Prospective study on antimicrobial prophylaxis in total hip arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015; 25: 737-740. doi: 10.1007/s00590-014-1540-y.
- [21] Robertsson O, Thompson O, W-Dahl A, Sundberg M, Lidgren L, Stefánsdóttir A. Higher risk of revision for infection using systemic clindamycin prophylaxis than with cloxacillin. *Acta Orthop.* 2017; 88: 562-567. doi: 10.1080/17453674.2017.1324677.
- [22] Anghong C, Krajbungern P, Tiyapongpattana W, Pongcharoen B, Pinsornsak P, Tammachote N, et al. Intraosseous concentration and inhibitory effect of different intravenous cefazolin doses used in preoperative prophylaxis of total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2015; 16: 331-334. doi: 10.1007/s10195-015-0370-y.
- [23] Whiteside LA. Prophylactic peri-operative local antibiotic irrigation. *Bone Joint J.* 2016; 98-B: 23-26. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36357.

Craig A. Aboltins, Timothy L. Tan, Robert Townsend, David Turner

问题 2: 根据体重调整预防性抗生素的适量剂量应该是多少?

建议: 推荐的成人髋关节和膝关节置换术预防性抗生素按体重调整剂量见表 2-1-8。

表 2-1-8

抗菌剂	推荐剂量	再使用间隔
头孢唑林	2 g (如果患者体重 > 120 kg*, 则 3 g)	4 小时
万古霉素	15~20 mg/kg*	不适用
克林霉素	600~900 mg#	6 小时

注: *, 实际体重。#, 不根据体重推荐用药剂量。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 4%; 弃权: 4%。绝大多数一致, 高度共识。

阐释

我们对文献进行了系统性回顾以确定根据体重计算的预防性抗生素合适剂量。但该问题本身的特殊性和缺乏高质量的证据不允许进行正式的系统性回顾。我们亦寻找较大的对比研究或系统性综述, 包括比较不同剂量的抗生素, 或记录了用药剂量较小的前瞻性药代动力学或组织渗透研究。我们纳入了研究髋、膝关节初次置换或翻修手术的全身使用预防性抗生素的文献。

对骨科手术的患者进行围术期抗感染预防是常规操作, 并被认为是预防 SSI/PJI 的最重要方法之一。头孢菌素具有良好的骨透性、生物利用度和较长的半衰期, 被认为是骨科手术中最有效的预防性抗感染药物。对于头孢菌素过敏的患者, 可以使用包括万古霉素和克林霉素在内的一系列抗菌药物。

美国药师协会 (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) 的临床实践指南提供了关于外科抗感染的重要依据^[1]。在这些指南中可以找到外科抗感染治疗常用的抗生素剂量。目前还没有高质量的随机试验, 关于研究不同剂量的全身应用抗生素在预防外科手术 (包括关节置换术) 感染方面的安全性或有效性。2013 年第一次国际感染共识会议建议, 在围术期应用抗生素剂量应根据患者体重。这些建议的依据是, 抗生素剂量

直接影响抗生素的血清水平, 而血清水平不足则被认为是有害的。

在肥胖患者中, 由于各种原因, 如若按照标准剂量给予抗生素, 其血清和组织浓度可能不够^[2]。药代动力学研究表明, 应用 1 g 剂量头孢唑林的患者在手术接近尾声时, 其身体组织中抗生素的浓度低于常见致病菌的 MIC^[3,4]。在一项针对肥胖患者的小型前瞻性研究中, 接受 2 g 头孢唑林的患者 SSI 低于 1 g^[4]。在正常体型的患者中, 2 g 剂量就基本可以使局部达到足够的药物浓度, 包括骨组织^[5]。而在一项针对病态肥胖患者的研究中, 接受头孢唑林 2 g 剂量方案患者其组织浓度低于 MIC^[6]。鉴于这些研究的结果, 以及头孢唑林的低廉成本和良好的安全性, 以体重为基础的预防性头孢唑林剂量已被纳入 ASHP 外科抗菌预防临床实践指南^[1]。在该指南中, 推荐 2 g 头孢唑林作为标准剂量, 3 g 头孢唑林用于体重 120 kg 及以上的患者。随后的一些小型研究^[7,8], 包括一个小型 RCT^[9], 已经比较了 2 g 和 3 g 头孢唑林在剖宫产肥胖妇女组织中的水平。接受 3 g 方案的患者组织浓度更高, 而且 2 g 剂量已经能超过常见病原体的 MIC。鉴于缺乏关于头孢唑林在骨科应用的研究, 我们参考 ASHP 指南, 建议大多数患者使用 2 g 剂量的头孢唑林。此外, 因头孢唑林毒性不强, 3 g 剂量可适用于 120 kg 及以上体重的患者。

有证据表明, 在不增加肾脏损害风险的情况下, 与标

准剂量(通常为 1 g)相比,万古霉素以体重为依据的剂量为 15~20 mg/kg 时,更有可能达到有效血清浓度。接受以体重为依据的抗生素剂量的患者可能具有较低的 MRSA 感染率,但尚没有证据表明总体感染率也较低^[10-12]。此外,在关节置换中,推荐应用以体重为依据的万古霉素剂量而不是固定的 1 g 剂量^[10,11]。Kheir 等的文章报道了 94% 的关节置换中都给予了固定的 1 g 剂量,其中 64% (1 105/1 726) 患者存在剂量不足的情况。此外,作者还发现,在不增加肾毒性和急性肾损伤风险的情况下,以体重为依据的给药在手术过程中的各个阶段均可获得较高组织浓度的万古霉素^[10]。

没有研究比较不同剂量的克林霉素临床疗效或药代动力学差异。较早的药代动力学研究表明,克林霉素对包括骨在内的机体组织有良好的渗透作用^[13-15]。根据静脉给药后血清水平,提示常用剂量 600 mg 或 900 mg 应超过大多数相关病原体的 MIC^[1-15]。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013; 14: 73-156. doi: 10.1089/sur.2013.9999.
- [2] Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 1081-1091. doi: 10.1592/phco.27.8.1081.
- [3] Koopman E, Nix DE, Erstad BL, Demeure MJ, Hayes MM, Ruth JT, et al. EndoF-procedure cefazolin concentrations after administration for prevention of surgical-site infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64: 1927-1934. doi: 10.2146/ajhp070047.
- [4] Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery*. 1989; 106: 750-756; discussion 756-757.
- [5] Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3486-3494. doi: 10.1007/s11999-011-2111-8.
- [6] Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery*. 2004; 136: 738-747. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.022.
- [7] Swank ML, Wing DA, Nicolau DP, McNulty JA. Increased 3-gram cefazolin dosing for cesarean delivery prophylaxis in obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 415.e1-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.030.
- [8] Grupper M, Kuti JL, Swank ML, Maggio L, Hughes BL, Nicolau DP. Population pharmacokinetics of cefazolin in serum and adipose tissue from overweight and obese women undergoing cesarean delivery. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57: 712-719. doi: 10.1002/jcph.851.
- [9] Young OM, Shaik IH, Twedt R, Binstock A, Althouse AD, Venkataraman R, et al. Pharmacokinetics of cefazolin prophylaxis in obese gravidae at time of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213: 541.e1-e7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.034.
- [10] Kheir MM, Tan TL, Azboy I, Tan DD, Parvizi J. Vancomycin prophylaxis for total joint arthroplasty: incorrectly dosed and has a higher rate of periprosthetic infection than cefazolin. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1767-1774. doi: 10.1007/s11999-017-5302-0.
- [11] Catanzano A, Phillips M, Dubrovskaya Y, Hutzler L, Bosco J. The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. *Iowa Orthop J*. 2014; 34: 111-117.
- [12] Crawford T, Rodvold KA, Solomkin JS. Vancomycin for surgical prophylaxis? *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1474-1479. doi: 10.1093/cid/cis027.
- [13] Panzer JD, Brown DC, Epstein WL, Lipson RL, Mahaffey HW, Atkinson WH. Clindamycin levels in various body tissues and fluids. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1972; 12: 259-262.
- [14] Nicholas P, Meyers BR, Levy RN, Hirschman SZ. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1975; 8: 220-221.
- [15] Schurman DJ, Johnson BL, Finerman G, Amstutz HC. Antibiotic bone penetration. Concentrations of methicillin and clindamycin phosphate in human bone taken during total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1975; 142-146.

Timothy L. Tan, Wei Huang, Thorsten Seyler

问题 3: 对于 TJA 患者,单剂量术前抗生素预防感染是否足够?

建议: 尽管 CDC 目前的指导方针提倡单剂量的围术期抗生素使用,但这些研究的循证医学证据等级不高,且主要关注骨科以外的专科。以现有的有限证据来看,与多剂量抗生素相比,单次围术期使用抗生素并不会增加术后 SSI/PJI 的发生率。一项针对择期人工关节置换术患者的前瞻性随机对照研究正在进行中,该研究应该能回答这个问题。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 7%; 弃权: 3%。绝大多数一致,高度共识。

阐释

围术期预防性应用抗生素仍然是减少术后严重并发症如 PJI 的重要策略^[1,2]。目前所有的指南都推荐围术期使用预防性抗生素^[3-7](表 2-1-9)。对于关节置换术来说,PJI 高额的医疗成本和发病率吸引了有大量的研究关注这一问题。因而,关节置换术前广泛给予抗生素预防使用。然而,医院的预防方案从术前单一剂量到术后几天各不相同。许多外科医生使用抗生素的时间总计为 24 小时,因为这是目前几项指南建议的最长时间。但是 WHO 和 CDC 提供的指南最近发生了变化,建议不要在术后使

用抗生素,术前只使用一次抗生素,主要是担心增加细菌耐药性和延长抗生素带来的不必要的副作用^[4,5]。2017 年 CDC 指南将此作为强有力的建议,并提供了高质量的证据。然而,关于关节置换术,有部分的文献并不支持这一建议。

Thornely 等最近的一项系统回顾和荟萃分析探讨了单剂量的术前抗生素对于关节置换术患者是否适合^[8],他们的综述回顾了 4 个 RCT^[9-12],共 4 036 例患者。在接受术后预防的患者中,感染率为 3.1% (63/2 055),相比之下,单一术前剂量的感染率为 2.3% (45/1 981)。他们的结论是术后抗生素预防使用不能降低感染率;然而,他们也提

表 2-1-9 围术期抗生素预防指南

指南推荐	组 织 团 体										
	BOA 2012	AAOS 2014	SAOA 2016	ACS 2016	SCIP 2011	IHI 2012	ASHP 2013	SIGN 2014	WHO 2016	CDC 2017	NICE 2017
适量抗生素选择	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
手术切口前 1 小时内给药	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓
切口闭合后停用	—	—	—	反对	—	—	—	—	✓	✓	—
24 小时内停止使用	有争议	✓	✓	未知	✓	✓	有争议	—	—	—	—

注: BOA, 英国骨科协会^[1]; AAOS, 美国骨科医学学会^[2]; SAOA, 南非骨科协会^[3]; ACS, 美国外科医师学会^[4]; SCIP, 外科护理改善计划^[5]; IHI, 保健改善协会^[6]; ASHP, 美国药师协会^[7]; SIGN, 苏格兰院间指南网络^[8]; WHO, 世界卫生组织^[9]; CDC, 美国疾病控制和预防中心^[10]; NICE, 国家健康与保健卓越研究所^[11]。

到研究证据的质量很低。在可获取的 RCT 中, 3 次试验替考拉宁作为单一剂量治疗方案, 这种药物在美国没有广泛使用^[10,13,14]。Heydemann 等将 211 名患者随机分为单剂量组和 48 小时的萘夫西林或头孢唑林组; 两组均未发现深度感染^[9]。Ritter 等对 196 例患者进行了术前单剂量头孢唑林与术后预防 24 小时的比较, 发现两组均无术后感染^[11]。最后, Wymenga 等对 3 013 名患者的多中心随机对照试验进行了比较, 将头孢唑林的单次术前剂量与总共给 3 次组进行比较, 发现各组间感染无显著差异。然而, 这些作者意识到他们的样本量太小, 且 PJI 不常见, 因此无法检测出差异, 因此建议继续使用术后预防措施, 直到进行更大规模的研究^[12]。其他文献也进行了回顾, 包括 Tang^[15]等和 van Kasteren^[16]等的综述。他们研究的患者数都少于 2 000 人, 组间感染率无差异。Engesaete 等表明, 与手术当天给予 4 倍剂量相比, 单次剂量的患者因感染而翻修比例明显更高^[17]。虽然大多数研究都有证据等级不足的问题, Tan 等一项回顾性研究显示, 4 523 名接受单剂量抗生素治疗的患者在 90 天或 1 年内 PJI 发生率, 与接受 24 小时抗生素治疗的 16 159 名患者相比没有差异。然而排除所有其他高危因素, 接受 24 小时抗生素治疗方案的患者急性肾衰竭的发生率更高。

需要注意的是, 上述提到的各个研究所使用抗生素都不尽相同, 并且病例数量有限。而且 CDC 进行的 meta 分析所纳入的研究都是研究不含骨科内植物的外科干预手术(包括血管外科、胸外科、普外科以及耳、鼻、喉外科)。而对于包含骨科内植物的肢体手术, 相关研究非常有限, 仅有一些小的 RCT 和回顾性研究, 它们都没有足够的有效性来检测出统计学差异^[13,14,18-25]。其中, 对于保留骨科内植物的患者, 与术前单次剂量抗生素应用组相比, Gatell 等的研究确实发现术后应用预防抗生素能显著降低感染率^[24]。这些研究也是在 20 世纪 90 年代和 21 世纪初进行的, 换作现代抗生素可能有不同的结果。鉴于 PJI 患者的可怕预后, 我们既不同意也不反对 CDC 的术后不应使用足量的抗生素的建议, 除非多中心随机对照试验能充分证明术前单次剂量抗生素应用能解决关节置换术后的感染

问题。虽然未来的研究可能, 表明单剂量和多剂量的围术期预防性抗生素在控制术后感染方面没有差异, 但目前的文献并不能强有力地支持这一结论。

(吴立东·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold WV, Bicanic G, et al. Perioperative antibiotics. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 29-48. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.030.
- [2] Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J* 2017; 99-B: 3-10. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.
- [3] Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 605-627. doi: 10.1086/676022.
- [4] World Health Organization. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=70B2932526C4105C06D33FD6EB991151?sequence=1>.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines library. Infection control. Updated Feb 28, 2017. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/index.html>. Accessed November 19, 2017.
- [6] Leaper D, Burman-Roy S, Palanca A, Cullen K, Worster D, Gautam-Aitken E, et al. Prevention and treatment of surgical site infection: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 337: a1924.
- [7] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [8] Thornley P, Evaniew N, Riediger M, Winemaker M, Bhandari M, Ghert M. Postoperative antibiotic prophylaxis in total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2015; 3: E338-E343. doi: 10.9778/cmajo.20150012.
- [9] Heydemann JS, Nelson CL. Short-term preventive antibiotics. *Clin Orthop Relat Res*. 1986; 184-187.
- [10] Kanellakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, Varvaroussis A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pagonas A, et al. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33: 437-440. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.019.
- [11] Ritter MA, Campbell E, Keating EM, Faris PM. Comparison of intraoperative versus 24 hour antibiotic prophylaxis in total joint replacement. A controlled prospective study. *Orthop Rev*. 1989; 18: 694-696.
- [12] Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, Muyltjens H, Slooff T. Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. *Acta Orthop Scand*. 1992; 63: 19-24. doi: 10.3109/17453679209154842.
- [13] Periti G, Stringa G, Mini E. Surgery the ISG for AP in O. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 113-119. doi: 10.1007/s100960050238.
- [14] Suter F, Avai A, Fusco U, Gerundini M, Caprioli S, Maggiolo F. Teicoplanin versus cefamandole in the prevention of infection in total hip replacement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 793-796. doi: 10.1007/BF02111338.
- [15] Tang WM, Chiu KY, Ng TP, Yau WP, Ching PTY, Seto WH. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 714-718.

- [16] van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, Kullberg BJ, de Boer AS, Gyssens IC. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 921-927. doi: 10.1086/512192.
- [17] Engesaeter LB, Lie SA, Espchaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*. 2003; 74: 644-651. doi: 10.1080/00016470310018135.
- [18] Backes M, Dingemans SA, Dijkgraaf MGW, van den Berg HR, van Dijkman B, Hoogendoorn JM, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on surgical site infections following removal of orthopedic implants used for treatment of foot, ankle, and lower leg fractures: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318: 2438-2445. doi: 10.1001/jama.2017.19343.
- [19] Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg J Can Chir*. 1990; 33: 122-127.
- [20] Garcia S, Lozano ML, Gatell JM, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73: 1044-1048.
- [21] Garotta F, Pamparana F. Antimicrobial prophylaxis with ceftizoxime versus cefuroxime in orthopedic surgery. *Ceftizoxime Orthopedic Surgery Italian Study Group. J Chemother*. 1991; 3: 34-35.
- [22] Hellbusch LC, Helzer-Julian M, Doran SE, Leibrock LG, Long DJ, Puccioni MJ, et al. Single-dose vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in instrumented lumbar fusion — a prospective study. *Surg Neurol*. 2008; 70: 622-627; discussion 627. doi: 10.1016/j.surneu.2007.08.017.
- [23] Liebergall M, Mosheiff R, Rand N, Peysner A, Shaul J, Kahane Y, et al. A double-blinded, randomized, controlled clinical trial to compare cefazolin and cefonicid for antimicrobial prophylaxis in clean orthopedic surgery. *Isr J Med Sci*. 1995; 31: 62-64.
- [24] Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69: 1189-1193.
- [25] Karachalios T, Lyritis GP, Hatzopoulos E. Antibiotic prophylaxis in the surgical treatment of peritrochanteric fractures: a comparative trial between two cephalosporins. *Chemotherapy*. 1990; 36: 448-453. doi: 10.1159/000238803.
- [26] American Association of Hip and Knee Surgeons. Position Statement on CDC Guideline: Post-operative prophylactic antibiotics. 2017. <http://www.aahks.org/newsroom/press-releases/aahks-position-statement-on-cdcguideline-post-operative-prophylactic-antibiotics/>.
- [27] McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg*. 1998; 68: 388-396.
- [28] Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Slama TG, Petty RW, et al. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 39-45.

Adolph J. Yates, Timothy L. Tan

问题 4: 接受门诊 TJA 的患者术后是否应该接受额外的预防性抗生素治疗?

建议: 尽管 CDC 目前的指南建议使用单一剂量的抗生素作为围术期预防性使用,但制定这些指南所依据的研究证据等级不足,且主要适用于骨科以外的手术。目前有限的证据表明,与更大剂量抗生素相比,单剂量的围术期抗生素应用不会增加术后 SSI/PJI 的风险。一项更高循证医学证据等级的研究目前尚进行当中,有望解决这个问题。

证据等级: 有限的。

代表投票: 同意: 95%;反对: 4%;弃权: 2%。一致,强烈共识。

阐释

在 TJA 手术中预防性使用抗生素是目前公认的预防 SSI/PJI 的重要手段。在关节置换术发展的早期,术后数日内常规使用预防性抗生素。而在过去的十多年里,TJA 术后预防性抗生素的使用数量逐渐减少。而到现在对入院接受首次 TJA 的患者,术后预防性抗生素仅使用 24 小时,但在此期间应用单剂量或多剂量抗生素仍存在争议。

近年来,随着门诊 TJA 的逐渐普及,许多接受首次 TJA 的患者只能接受一次抗生素治疗,但目前尚不清楚单剂量的抗生素是否会使患者更容易发生 SSI/PJI。WHO 和 CDC 最近发布的预防 SSI 指南不建议给这类患者使用额外剂量的术后抗生素^[1-3]。目的是限制抗生素的过量使用,因为这种做法可能会导致抗生素耐药,并使患者面临着长期使用抗生素相关的风险^[2,4,5]。虽然 CDC 指南认为这是一个强有力的建议且有较高循证医学依据,但目前的文献支持将此应用于关节置换手术还不充足。

Thornley 等发表的 meta 分析研究了 TJA 术后预防性抗生素的使用剂量问题。Meta 分析数据表明,接受多次剂量抗生素患者感染率为 3.1%(63/2 055),而接受单剂量抗生素患者的感染率为 2.3%(45/1 981)。他们的结论

是,术后应用额外剂量抗生素在降低感染率方面没有额外获益。同时,作者也承认,目前关于这一问题的文献循证医学证据等级很低。在其纳入的 4 项随机对照研究中,3 项使用了目前在美国尚无法使用的替考拉宁^[7-9]。另外一项随机对照研究仅纳入了 196 名患者,比较应用单一抗生素和多次抗生素预防效果^[10]。此外,Wymenga 等将术后接受 1 组头孢唑辛组与 3 013 例接受 3 组头孢唑辛的患者进行比较,发现两组患者术后感染情况无显著性差异^[11]。但作者认为由于术后感染发生率本身不高,而他们的样本量太小,因此无法检测出差异,并建议继续使用术后预防措施直到样本量更大的研究得出更全面的结论^[11]。此外,Engserceter 等发现与 4 组剂量抗生素相比,接受 1 组抗生素治疗的患者有更高的假体翻修率^[12]。Tan 等回顾性研究发现,在不考虑术前 PJI 危险因素的前提下,接受单剂量抗生素的 4 523 例门诊 TJA 患者在术后 90 天或 1 年内的 PJI 发生率,与接受更高剂量预防性抗生素的 16 159 名患者相比没有明显差异^[13]。

当比较门诊 TJA 和住院 TJA 患者的术后感染率时,大多数研究都显示两者没有差别。Arshi 等在对 PearlDiver 数据库进行一项大型回顾型研究时发现,与住院 TKA 患者相比,门诊 TKA 患者需要接受假体去除

(OR 1.35, 95%CI 1.07~1.72)和冲洗清创(OR 1.50, 95%CI 1.29~1.77)的风险增加。尽管如此,多个大型国家数据库的研究都表明,门诊 TJA 和住院 TJA 之间的术后感染率没有差别^[15-18]。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152(8): 784-791.
- [2] World Health Organization. Global guidelines on the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=70B2932526C4105C06D33FD6EB991151?sequence=1>.
- [3] Shohat N, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection: examining the recent guidelines. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2040-2046. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.072.
- [4] World Health Organization. Fact sheet: antibiotic resistance. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- [5] Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: e288-e303. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30402-9.
- [6] Thornley P, Evaniew N, Riediger M, Winemaker M, Bhandari M, Ghert M. Postoperative antibiotic prophylaxis in total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2015; 3: E338-E343. doi: 10.9778/cmajo.20150012.
- [7] Kanellakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, et al. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33: 437-440. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.019.
- [8] Periti P, Stringa G, Mini E, Surgery the ISG for AP in O. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for

antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 113-119. doi: 10.1007/s100960050238.

- [9] Suter F, Avai A, Fusco U, Gerundini M, Caprioli S, Maggiolo F. Teicoplanin versus cefamandole in the prevention of infection in total hip replacement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 793-796. doi: 10.1007/BF02111338.
- [10] Ritter MA, Campbell E, Keating EM, Faris PM. Comparison of intraoperative versus 24 hour antibiotic prophylaxis in total joint replacement. A controlled prospective study. *Orthop Rev*. 1989; 18: 694-696.
- [11] Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, Muyltjens H, Slooff T. Cefuroxime for prevention of postoperative coxitis. *Acta Orthop Scand*. 1992; 63: 19-24. doi: 10.3109/17453679209154842.
- [12] Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Volset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand*. 2003; 74: 644-651. doi: 10.1080/00016470310018135.
- [13] Tan TL, Shohat N, Rondon A, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty: a single-dose is as effective as multiple-doses. *Rothman Orthop J*. 2018.
- [14] Arshi A, Leong NL, D'Oro A, et al. Outpatient total knee arthroplasty is associated with higher risk of perioperative complications. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1978-1986. doi: 10.2106/JBJS.16.01332.
- [15] Courtney PM, Boniello AJ, Berger RA. Complications following outpatient total joint arthroplasty: an analysis of a national database. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1426-1430. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.055.
- [16] Courtney PM, Froimson MI, Meneghini RM, Lee GC, Della Valle CJ. Can total knee arthroplasty be performed safely as an outpatient in the medicare population? *J Arthroplasty*. 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.003.
- [17] Lovecchio F, Alvi H, Sahota S, Beal M, Manning D. Is outpatient arthroplasty as safe as fast-track inpatient arthroplasty? a propensity score matched analysis. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 197-201. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.037.
- [18] Nelson SJ, Webb ML, Lukasiewicz AM, Varthi AG, Samuel AM, Grauer JN. Is outpatient total hip arthroplasty safe? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1439-1442. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.053.

Feng-Chih Kuo, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Edward Hendershot

问题 5: 对于接受翻修手术(非感染)的患者,延长术后预防性抗生素治疗是否有助于降低术后 SSI/PJI 风险?

建议: 目前尚缺乏明确的延长术后预防性抗生素治疗的循证医学证据,因此我们建议对于进行翻修手术的患者使用常规抗生素预防(最长 24 小时),但前提是术前通过合适的方法排除了感染。

证据等级: 有限的。

代表投票: 同意: 81%;反对: 15%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

感染是人工关节翻修术常见的失败原因,全膝翻修发生频率为 5%~9%,全髋关节翻修为 1.35%~17.3%^[1-6]。预防术后 SSI/PJI 的方法之一是预防性抗生素治疗^[7-9]。考虑到术后较高的感染率,会有医生选择延长(超过 24 小时)使用术后预防性抗生素治疗。目前已有多篇文献证明,对于初次 TKA 或 THA 手术,延长(超过 24 小时)术后预防性抗生素治疗并不能有效降低术后 SSI/PJI 风险^[10-14]。

我们对延长使用术后预防性抗生素降低术前无感染的人工关节翻修术后感染风险的研究进行了全面的文献搜索,发现了一项纳入了 341 例病例的单中心回顾性研究。该研究纳入的长期术后抗生素组患者为翻修术前应用替考拉宁和头孢他啶,并在术后 2 小时后开始应用相同抗生素方案,并持续至术后第 5 天(2010~2013 年),短预

防组为术前应用替考拉宁和头孢他啶,在术后 2 小时仅应用一次(2007~2010 年)。术前应用了多种测量数据来排除术前潜在的感染,包括炎症指标、影像学评估、关节液检查等。结果显示术后 3 个月时,延长术后预防性抗生素组的 PJI 率低于短预防组(2.2% vs. 6.9%, $P=0.049$),且延长术后预防抗生素组是低 PJI 的唯一独立变量(OR 0.27, 95%CI 0.07~0.99)。这些数据表明,延长术后预防性抗生素治疗可能有保护作用。但同时作者也指出,因为是回顾性研究,无法完全排除偏倚,特别是近年来曾多次修改排除术前感染的标准。因此,有必要进行随机对照研究来研究这个问题。这项国际前瞻性随机对照试验(PARITY trail)目前在骨肿瘤研究中进行,它可能为我们提供更多证据,说明延长术后预防性抗生素治疗在关节置换高危患者中的潜在益处^[16]。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Leta TH, Lygre SHL, Skredderstuen A, Hallan G, Furnes O. Failure of aseptic revision total knee arthroplasties. *Acta Orthop*. 2015; 86: 48-57. doi: 10.3109/17453674.2014.964097.
- [2] Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SMJ, Sharkey PF, Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2046-2051. doi: 10.1007/s11999-010-1251-6.
- [3] Suarez J, Griffin W, Springer B, Fehring T, Mason JB, Odum S. Why do revision knee arthroplasties fail? *J Arthroplasty*. 2008; 23: 99-103. doi: 10.1016/j.arth.2008.04.020.
- [4] Mortazavi SMJ, Schwartzberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection: incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2052-2059. doi: 10.1007/s11999-010-1308-6.
- [5] Badarudeen S, Shu AC, Ong KL, Baykal D, Lau E, Malkani AL. Complications after revision total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1954-1958. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.037.
- [6] Kosashvili Y, Backstein D, Safir O, Lakstein D, Gross AE. Dislocation and infection after revision total hip arthroplasty: comparison between the first and multiply revised total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 1170-1175. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.022.
- [7] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-B1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [8] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [9] Bryson DJ, Morris DLJ, Shivji FS, Rollins KR, Snape S, Ollivier BJ. Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery: difficult decisions in an era of evolving antibiotic resistance. *Bone Joint J*. 2016; 98-B: 1014-1019. doi: 10.1302/0301-620X.98B8.37359.
- [10] Williams DN, Gustilo RB. The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 83-88.
- [11] Nelson CL, Green TG, Porter RA, Warren RD. One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 258-263.
- [12] Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold WV, Bicanic G, et al. Perioperative antibiotics. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 29-48. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.030.
- [13] Bratzler DW, Houck PM. Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, American Academy of Orthopaedic Surgeons, American Association of Critical Care Nurses, American Association of Nurse Anesthetists, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1706-1715. doi: 10.1086/421095.
- [14] de Beer J, Petruccioli D, Rotstein C, Wcening B, Royston K, Winemaker M. Antibiotic prophylaxis for total joint replacement surgery: results of a survey of Canadian orthopedic surgeons. *Can J Surg*. 2009; 52: E229-E234.
- [15] Claret G, Tornero E, Martínez-Pastor JC, Piazuelo M, Martínez J, Bosch J, et al. A prolonged post-operative antibiotic regimen reduced the rate of prosthetic joint infection after aseptic revision knee arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015; 16: 775-780. doi: 10.1089/sur.2015.044.
- [16] U.S. National Library of Medicine. Prophylactic antibiotic regimens in tumor surgery (PARITY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479283>. Accessed August 3, 2018.

Pablo S. Corona, Matteo Carlo Ferrari, Akos Zahar

问题 6: 对于既往发生过 PJI 的患者,再次行关节置换手术时,是否需要加强术后预防性抗生素治疗?

建议: 对于有 PJI 既往史并准备再次行初次关节置换术或假体翻修术的患者,应该加强术后预防性抗生素治疗。所选择或组合使用的抗生素方案应该覆盖既往 PJI 的病原菌及最常见的致病菌。

证据登记: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 6%;弃权: 1%。一致,强烈共识。

阐释

有 PJI 病史的患者在另一个关节置换术后罹患 PJI 的风险明显较高。Murray^[1]首次描述了由于血源性扩散而在多个人工关节中发生感染的风险。Parvizi 等^[2]和 Leung 等^[3]的研究均显示,MRSA 引起的 PJI 复发感染以同种致病菌再次感染最多见(比例分别为 66.7%和 89.9%)。

根据 Luessenhop 等 1996 年的研究,PJI 既往史被确认为是一个重要的术后感染的危险因素,且类风湿关节炎和脓毒血症与 PJI 的发生显著相关(分别为 $P < 0.001$ 和 $P < 0.0001$)^[4]。

Jafari 等另一项研究中回顾了 55 例罹患 PJI 并再次行另一关节置换术的患者。其中 11 例(20%)在第二个关节置换术后出现 PJI,其中 36%的病例致病菌与第一次关节置换术后 PJI 致病菌相同^[5]。Zmisowski 等研究发现,在 92 例复发性关节置换术 PJI 病例中,31.5%的患者复发的 PJI 病原菌与前次相同(PJI 持续感染)。68.5%的病例第二次 PJI 致病菌为新的细菌(PJI 新感染)。PJI 再发感染与新感染的唯一独立预测因子是最初的感染致病菌是

葡萄球菌(特别是 MRSA)。此外,多种致病菌的 PJI 在免疫低下患者中发生频率更高^[6]。

Bear 等在一项多中心、回顾性队列研究中,对 90 名曾因 PJI 接受过治疗的患者进行了第二次初次 THA 或 TKA。研究显示,有 PJI 病史的患者,在随后的 THA 或 TKA 中发生 PJI 的风险较高(有 PJI 病史组为 10/90,对照组为 0; RR 21.00;95% CI 1.25~353.08; $P=0.04$)。同时,作者发现,第二次 PJI 在第一次 PJI 病原菌是葡萄球菌的人群中更常见(OR 4.26, $P=0.04$)。40%的病例中感染菌为葡萄球菌^[7]。

根据现有数据,既往 PJI 病史的患者有较高的置换术后感染风险。第二关节置换感染的致病菌有很大可能与第一次感染相同。总之,我们认为,需要改变有 PJI 既往病史并再次接受人工关节初次置换或翻修术患者的预防性抗生素使用策略。这些患者可能需要使用额外的抗生素。例如,病原体为革兰阴性菌 PJI 病史的患者应接受针对革兰阴性菌感染的预防性抗生素治疗方案。同样的情况也适用于既往 MRSA 感染或其他病原体感染的患者。

(吴立东·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 1469-1474.
- [2] Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, et al. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1732-1739.
- [3] Leung F, Richards CJ, Garbuz Ds, et al. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1009-1015.
- [4] Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 862-868.
- [5] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection: are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty.* 2012; 27: 877-880.
- [6] Zmistowski B, Tetreault MW, Aljaniipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1486-1489.
- [7] Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, et al. A History of treated periprosthetic joint infection increases the risk of subsequent different site infection. *Clin Orthop.* 2015; 473: 2300-2304.

Jan Erik Berdal, Ibrahim Tuncay

问题 7: 对于入住 ICU 的患者是否应该延长预防性抗生素的使用时间?

建议: 对于入住 ICU 患者,不应延长使用预防性抗生素。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 82%;不同意: 13%;弃权: 5%。一致,强烈共识。

阐述

关于 SSI 的相关文献报道将 SSI 的风险因素分为内在因素又称为患者相关性因素(如年龄和潜在发病率)和外在因素又称为过程相关性因素(如手术步骤、设备、术前和术中因素),两者均可以通过一些手段改进以降低 SSI 发生率^[1]。尽管 SSI 风险因素和 ICU 入院的风险因素是相关的(如年龄、并发症、手术的复杂性),但入住 ICU 并不被视为 SSI 的独立风险因素。使用 WHO 指南中公布的搜索算法,将搜索的术语限定为“ICU”,并用术语“观察性研究”进行扩展,检索出 2015 年 10 月 1 日至今有 180 篇文章(PubMed39, Embase 84, Central 57)。对所有文章的摘要进行浏览筛选,并没有发现延长 ICU 患者抗生素使用时间相关的文章。使用未改变的 WHO 搜索算法(没有缩小“ICU”并扩展“观察性研究”),发现了第一次搜索未涵盖的另外 23 篇 PubMed 文章,但浏览的这些文章的摘要发现也是与本话题不相关的。在 PubMed 临床查询中进行非系统搜索,使用关键字“(Therapy/Broad [filter]) AND (antibiotic prophylaxis extended)”搜到 245 篇文章。筛选所有文章的标题并审查摘要,并没有发现相关的文献。用修改后的搜索词“(Therapy/Broad [filter]) AND (antibiotic prophylaxis prolonged ICU)”检索的 34 篇文章也没有发现。因此,当这些入住 ICU 的患者被视为一群单独研究对象时,没有研究与在 ICU 患者中延长预防性抗生素使用时间话题相关,并且也没有数据支持或反驳延长预防性抗生素使用时间对预防 ICU 的患者 SSI 有利。

尽管不是特别针对关节置换术的患者,然而 RCT 表明,在伤口闭合后延长抗生素的使用并没有益处^[2,3]。自 2013 年版《关节假体周围感染国际共识》发表以来,ACS/SIS^[1]、WHO^[2]、CDC^[3]分别发表了 3 项关于预防 SSI 的文献和指南^[3],CDC 和 WHO 的指南基于全面的系统文献综

述同意不延长伤口预防性抗生素的治疗,但关于关节置换术的观点因证据等级不足还有待商榷^[4-11]。ACS/SIS 对关节置换术后闭合伤口的预防性抗生素做出例外处理,理由是对这些患者的最佳抗生素治疗仍然未知,但参考 ASHP、IDSA、SIS 和 SHEA 关于总抗生素预防的指南,给药时间持续时间应 ≤ 24 小时^[12]。最近发表的关于膝关节和髋关节置换术后抗生素预防的 meta 分析和综述指出,没有证据表明延长预防性抗生素使用能够改善全髋关节或膝关节置换术后患者 SSI 的发生率。该文认为现有文献的证据等级不足,并呼吁证据等级更高的随机对照试验来回答这个问题^[12]。因此,目前尚没有任何指南或支持它们的文献综述可以为入住 ICU 的患者提供一个具体建议,换句话说没有强有力的证据表明延长抗生素使用对 ICU 患者有明显的预防用途。

不同地区的 ICU 是有区别的,ICU 容量在医院和国家之间差异很大。ICU 入住率和住院政策都会有所不同,因此基于 ICU 入院情况给出延长抗生素预防的建议是不合适的。

骨科手术中预防性抗生素治疗的目的是预防 SSI,因此应用对革兰阳性菌敏感的窄谱抗生素是一种久经考验的做法^[13]。预防 ICU 患者术后感染需要采用不同的预防方法,包括使用广谱抗生素和选择性灌肠,而不是单单使用骨科常用于 SSI 预防的窄谱抗生素。虽然有一些数据支持这种策略(使用广谱抗生素和选择性灌肠),数据主要来自一些低污染 ICU^[14],但考虑到长期应用引发的耐药性和对肠道微生物群的干扰,这个观点仍然存在很大的争议^[15]。目前没有足够的证据推荐这一做法^[16]。虽然对该问题的深入讨论超出了本共识所涉及的范围,但在 2014 年 WHO 关于全球耐药性的报告^[17]之后,过度使用抗生素引发耐药性的问题意味着这种预防方案不适合使用。

及时的诊断和经验性抗生素治疗是减少 ICU 患者感染并发症的核心^[18]。对于直接从手术室进入 ICU 的患者继续采取窄谱抗生素治疗,虽然会给人一种虚假的安全感,但可能会拖延其他干预措施的介入,甚至可以通过促进细菌耐药药危害患者^[19,20]。

需要入住 ICU 进一步治疗的患者在手术和创伤后处于比一般患者更加严重的免疫抑制状态,因而对免疫抑制患者的预防性抗生素使用方案也应该也适用于这部分患者群体。尽管尚未有针对免疫功能低下患者进行关节置换术中加强术后预防性抗生素治疗(SAP)的研究,CDC 指南不建议加强免疫功能低下患者的术后抗感染治疗(1a 类建议)。这项建议基于一项随机对照试验的结果(研究对象包括 ICU 患者),该研究表明术后抗感染局限在术后 24 小时内进行就已经足够^[21]。

在一项对 67 名 ICU 患者的调查中,研究人员发现有 50% 的患者尽管没有发现明确的病原体,其抗生素使用仍持续超过 72 小时^[22]。编辑说“人们普遍认为,执行错误的治疗(在没有感染证据的情况下继续使用经验性抗生素)比遗漏错误更有利”(当有机会时停止抗生素治疗,无论多么微小,患者都会受益)^[23]。这句话也适用于 ICU 患者延长预防性抗生素的问题;但考虑到不加选择地滥用抗生素带来的实际风险,应该避免在 ICU 患者身上随意延长预防性抗生素的治疗。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Ban KA, Minci JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: surgical site infection guidelines; 2016 Update. *J Am Coll Surg*. 2017; 224: 59–74. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.
- [2] World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=1E47C47E25A5C6CBFB6F792009A84054?sequence=1>.
- [3] Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect*. 2017; 95: 135–136. doi: 10.1016/j.jhin.2016.12.016.
- [4] Ali M, Raza A. Role of single dose antibiotic prophylaxis in clean orthopedic surgery. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006; 16: 45–48. doi: 1.2006/JCPSP.4548.
- [5] Buckley R, Hughes GN, Snodgrass T, Huchcroft SA. Perioperative cefazolin prophylaxis in hip fracture surgery. *Can J Surg*. 1990; 33: 122–127.
- [6] Garotta F, Pamparana F. Antimicrobial prophylaxis with ceftizoxime

- versus cefuroxime in orthopedic surgery. *Ceftizoxime Orthopedic Surgery Italian Study Group. J Chemother*. 1991; 3: 34–35.
- [7] Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, SanMiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69: 1189–1193.
- [8] Ritter MA, Campbell E, Keating EM, Faris PM. Comparison of intraoperative versus 24 hour antibiotic prophylaxis in total joint replacement. A controlled prospective study. *Orthop Rev*. 1989; 18: 694–696.
- [9] Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, Muyltjens HL, van Horn JR, Slooff TJ. Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 50: 215–220.
- [10] Hellbusch LC, Helzer-Julian M, Doran SE, Leibrock LG, Long DJ, Puccioni MJ, et al. Single-dose vs. multiple-dose antibiotic prophylaxis in instrumented lumbar fusion: a prospective study. *Surg Neurol*. 2008; 70: 622–627; discussion 627. doi: 10.1016/j.surneu.2007.08.017.
- [11] Takemoto RC, Lonner B, Andres T, Park J, Ricart-Hoffiz P, Bendo J, et al. Appropriateness of twenty-four-hour antibiotic prophylaxis after spinal surgery in which a drain is utilized: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 979–986. doi: 10.2106/JBJS.L.00782.
- [12] Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70: 195–283. doi: 10.2146/ajhp120568.
- [13] Thornley P, Evaniew N, Riediger M, Winemaker M, Bhandari M, Ghert M. Postoperative antibiotic prophylaxis in total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2015; 3: E338–E343. doi: 10.9778/cmajo.20150012.
- [14] de Smet AMGA, Kluytmans J a. JW, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 20–31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394.
- [15] Kollef MH, Micck ST. Rational use of antibiotics in the ICU: balancing stewardship and clinical outcomes. *JAMA*. 2014; 312: 1403–1404. doi: 10.1001/jama.2014.8427.
- [16] Plantinga NL, Bonten MJM. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. *Crit Care*. 2015; 19: 259. doi: 10.1186/s13054-015-0967-9.
- [17] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1.
- [18] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115: 462–474.
- [19] Terpstra S, Noordhoek GT, Voesten HG, Hendriks B, Degener JE. Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci on the skin after antibiotic prophylaxis. *J Hosp Infect*. 1999; 43: 195–202. doi: 10.1053/jhin.1999.0636.
- [20] Hoth JJ, Franklin GA, Stassen NA, Girard SM, Rodriguez RJ, Rodriguez JL. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma*. 2003; 55: 249–254. doi: 10.1097/01.TA.0000083334.93868.65.
- [21] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784–791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [22] Thomas Z, Bandali F, Sankaranarayanan J, Reardon T, Olsen KM. Critical Care Pharmacotherapy Trials Network. A multicenter evaluation of prolonged empiric antibiotic therapy in adult ICUs in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43: 2527–2534. doi: 10.1097/CCM.0000000000001294.
- [23] Rimawi RH. Just say “stop”: avoiding prolonged empiric antibiotics. *Crit Care Med*. 2015; 43: 2675–2676. doi: 10.1097/CCM.0000000000001417.

Heinz Winkler, Oleg Safir, Sergio Rudelli

问题 8: 是否建议对使用同种异体移植物的患者延长预防性抗生素使用时间?

建议: 不建议。同种异体移植物是易受污染的无血管材料,可作为细菌定植和细菌生物膜形成的场所,类似于假体或骨合成材料。但是,并没有明确证据表明使用同种异体移植物和术后感染的发生有明确的因果关系。因此,没有证据支持延长抗生素预防性使用。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 91%; 不同意: 6%; 弃权: 3%。一致,强烈共识。

阐释

同种异体移植通常用于在已经经历多次手术患者的翻修手术中,主要解决患者骨缺损或肌腱的受损问题。与接受首次关节置换术患者相比,这些已经接受过多次手术的患者有更高的感染风险(2~3倍)^[1]。最近一项关于50个接受TKA患者的研究报道表明,应用同种异体移植重建伸膝装置的术后感染率为10%^[2]。一项系统性回顾表明,翻修THA中应用股骨近端同种异体移植物的感染率为8%^[3]。同种异体移植是无血管材料,类似于假体或骨合成材料,易于被污染并且可以作为细菌定植和细菌生物被膜附着场所。但是,目前还很难在使用同种异体移植和术后感染之间建立因果关系。在这种复杂病例中是否应该改变预防性抗生素使用时间的问题,应该根据是否检测到同种异体移植物的污染决定的。

目前尚缺乏高质量的研究比较在首次置换或翻修术中是否使用同种异体移植与其术后预防性抗生素应用时间的关系。同种异体移植骨有不同的类型,包括未处理的、 γ -辐射、化学灭菌和新鲜冷冻产品。据报道,使用未经处理和未经消毒的同种异体移植后,污染率高达23%^[3]。在多次消毒过程后,可将细菌污染率降低至0^[4]。只有使用加工或灭菌的同种异体移植,才有可能具有有效的“感染预防”作用^[5],其机制可能是在局部提供额外的抗菌保护作用^[6]。

TKA^[7]和THA^[8]术后因感染行二期翻修中有时也需要应用同种异体移植骨,相关研究表明短期和长期使

用抗生素在再感染率方面没有差异,但在这些病例中都使用了ALBC。也有报道术前应用抗生素并配合术中局部ALBC使用来治疗髌关节翻修感染,但感染高耐药菌株并经历多次手术的患者除外^[9]。仍需要高质量研究来评估应用同种异体移植后预防性抗生素应用时间。

(吴立东·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Voigt J, Mosier M, Darouiche R. Antibiotics and antiseptics for preventing infection in people receiving revision total hip and knee prostheses; a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 749. doi: 10.1186/s12879-016-2063-4.
- [2] Brown NM, Murray T, Sporer SM, Wetters N, Berger RA, Della Valle CJ. Extensor mechanism allograft reconstruction for extensor mechanism failure following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 279-283. doi: 10.2106/JBJS.N.00759.
- [3] Rogers BA, Sternheim A, De Iorio M, Backstein D, Safir O, Gross AE. Proximal femoral allograft in revision hip surgery with severe femoral bone loss; a systematic review and meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 829-836. doi: 10.1016/j.arth.2011.10.014.
- [4] Paolin A, Trojan D, Petit P, Coato P, Rigoli R. Evaluation of allograft contamination and decontamination at the Treviso Tissue Bank Foundation; a retrospective study of 11,129 tissues. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0173154. doi: 10.1371/journal.pone.0173154.
- [5] Hinsenkamp M, Muylle L, Eastlund T, Fehily D, Noël L, Strong DM. Adverse reactions and events related to musculoskeletal allografts; reviewed by the World Health Organization Project NOTIFY. *Int Orthop.* 2012; 36: 633-641. doi: 10.1007/s00264-011-1391-7.
- [6] Winkler H, Haiden P. Allograft bone as antibiotic carrier. *J Bone Jt Infect.* 2017; 2: 52-62. doi: 10.7150/jbji.17466.
- [7] Hoad-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty? *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 171-174.
- [8] Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 145-148. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19855.
- [9] Ammon P, Stockley I. Allograft bone in two-stage revision of the hip for infection. Is it safe? *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 962-965.

1.4 抗菌药物(局部)

Yale Fillingham, Ali Parsa, Sergei Oshkukov, A. Seth Greenwald

问题 1: 是否有足够的证据表明在初次TKA或THA术中使用ALBC可降低患者术后SSI/PJI的风险?

建议: 没有确凿证据证明,在初次TKA或THA术中使用ALBC能减少术后SSI/PJI的风险。最近的发表文献并没有表明ALBC的应用减少SSI/PJI。此外,在初次关节置换术中常规使用ALBC会使手术成本增加,并随之带来细菌耐药性风险以及抗生素对宿主的潜在不利影响,使得初次关节置换术中常规使用ALBC受到了限制。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 38%; 不同意: 58%; 弃权: 4%。未达成共识

(吴立东·译 周一新/邵宏翊·审校)

问题 2: 在初次 TJA 中使用 ALBC 能起到什么作用?

建议: 在初次 TJA 时使用 ALBC 可能降低 SSI/PJI。相对于其成本及其他潜在副作用而言,对高感染风险的患者使用 ALBC 更为适合。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%;反对: 7%;弃权: 0。一致,强烈共识。

阐释

使用 ALBC 的意义在于可以使抗生素直接作用于可能感染的部位,但它在预防感染方面的作用目前仍然存在争议^[1-3]。

通过评估不同抗生素在骨水泥中的药代动力学释放情况,发现万古霉素、妥布霉素、庆大霉素、莫西沙星和克林霉素的扩散均优于头孢唑啉、达托霉素、美罗培南、厄塔培南、头孢噻肟、氨苄西林、阿莫西林-克拉维酸盐和头孢吡肟^[4-6]。因此,与骨水泥混合的两类最常见抗生素是万古霉素和氨基糖苷类,如妥布霉素和庆大霉素等。

最新全年关节置换术登记数据显示,TKA 和使用骨水泥的 THA 中分别有 96.3% 和 93.7% 使用的是 ALBC^[7]。在 TKA 中,使用普通骨水泥的翻修率稍高于使用 ALBC 的患者^[7]。同样地,在 THA 中,使用 ALBC 组术后 5 年的翻修率较低^[7],但 5 年后 ALBC 组和普通骨水泥组的翻修率并无显著性差异^[7]。

市售的 ALBC 包括 Palacos[®] R+G (Zimmer Biomet), 含妥布霉素的 SimplexTMP (Stryker), Smartset GHV (DePuy) 或 Refobacin (BioMet), 但是仍有一些人对使用商品化的 ALBC 表示担忧。目前的研究已经表达了人们对以下方面的关注: ① 微生物耐药性的增高; ② 市售抗生素的剂量不足; ③ 额外的非必要成本; ④ 抗生素水泥机械性能的降低^[7-10]。

尽管在美国绝大多数 THA 是使用非骨水泥固定的^[11],但世界其他地区普遍在 THA 中使用骨水泥。针对使用骨水泥的关节置换术案例,一项回顾性对照研究表明使用 ALBC 能降低约 50% 的 PJI 和 SSI^[11-12]。除此之外,有证据表明 ALBC 能减少 THA 手术的总体失败率^[13-14]。一篇近期的系统性综述和对 12 个临床试验的 meta 分析结果均显示,常规层流通风联合全身应用抗生素和 ALBC 能最大限度地降低 THA 术后 SSI 发生率^[15]。

先前证据已经表明,与普通骨水泥联合全身抗生素预防相比,ALBC 联合全身抗生素预防能降低 TKA 术后 PJI 的风险^[16-18];然而,最新证据不支持这一结果。近期两项前瞻性研究表明,与普通骨水泥相比,ALBC 不能降低初次 TKA 术后深部组织感染率^[19,20]。最近的一项关于 ALBC 在 TJA 中应用的系统综述评估了包括 6 318 个关

节置换术在内的 6 篇文章。研究人群中,有 3 217 人在 TJA 中应用 ALBC,其余 3 101 人作为对照。只有 2 项研究显示,ALBC 对预防初次 TKA 术后深部组织感染有显著的效果,其余 4 项前瞻性和随机对照临床试验研究则报道了不同的结果,在深部或浅部组织 SSI 方面,应用 ALBC 组和对照组没有统计学差异^[21]。在另外一项 meta 分析研究中,Kleppel 等报道了对 4 092 例接受 TKA 的患者(3 903 例初次 TKA 和 189 例翻修 TKA)。在初次 TKA 术后的 47.2 个月平均随访时间内,使用 ALBC 并不能显著降低 PJI/SSI 发生率^[22]。另外,新西兰联合登记处分析了 64 566 个人工关节,多变量分析表明使用含抗生素的骨水泥实际上增加了 PJI 所致的翻修手术 (OR 1.93, 95% CI 1.19~3.13)^[23]。

我们还必须考虑使用骨水泥的费用问题。由于便于生产,工业制造的含抗生素的骨水泥可能是更好的方法^[24]。然而生物力学和洗脱测试表明,在不影响骨水泥的机械强度和药物洗脱的前提下,手工制作的含 1 g 万古霉素的 ALBC 可降低成本^[25]。另外,与庆大霉素相比,万古霉素对于 MRSA 具有更强的抗菌活性,同时药物耐热性更好,可以更好地从骨水泥中释放^[26-28]。

总的来说,目前还缺乏一个合适样本量的随机对照临床实验来支持使用 ALBC 的优势。

(吴立东·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 2487-2500. doi: 10.2106/JBJS.E.01126.
- [2] Hendriks JGE, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials.* 2004; 25: 545-556.
- [3] Blomgren G, Lindgren U. Late hematogenous infection in total joint replacement: studies of gentamicin and bone cement in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res.* 1981; 244-248.
- [4] Gálvez-López R, Peña-Monje A, Antelo-Lorenzo R, Guardia-Olmedo J, Moliz J, Hernández-Quero J, et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 78: 70-74. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.014.
- [5] Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop.* 2009; 80: 193-197. doi: 10.3109/17453670902884700.
- [6] Chang Y, Tai C-L, Hsieh PH, Ueng SWN. Gentamicin in bone cement: a potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty. *Bone Joint Res.* 2013; 2: 220-226. doi: 10.1302/2046-3758.210.2000188.
- [7] Australian National Joint Replacement Registry. Annual Report 2017. <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/397736/Hip%20C%20Knee%20%26%20Shoulder%20Arthroplasty>. Accessed May 22, 2018.

- [8] Kärrholm J, Lindahl H, Malchau H, Mohaddes M, Nemes S, Rogmark C, et al. Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 2016. doi: 10.18158/SJy6jKyrM.
- [9] Frew NM, Cannon T, Nichol T, Smith TJ, Stockley I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with "home-made" preparations. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 73-77. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0566.R1.
- [10] The Norwegian Hip Fracture Register. Norwegian national advisory unit on arthroplasty and hip fractures. <http://nrlweb.ihelse.net/eng/>.
- [11] Huo MH, Dumont GD, Knight JR, Mont MA. What's new in total hip arthroplasty? *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 1944-1950. doi: 10.2106/JBJS.K.00656.
- [12] Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop.* 2008; 79: 335-341. doi: 10.1080/17453670710015229.
- [13] Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics.* 2005; 28: 1334-1345.
- [14] Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 590-595.
- [15] Zheng H, Barnett AG, Merollini K, Sutton A, Cooper N, Berendt T, et al. Control strategies to prevent total hip replacement-related infections: a systematic review and mixed treatment comparison. *BMJ Open.* 2014; 4: e003978. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003978.
- [16] Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A: 759-762.
- [17] Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 778-780. doi: 10.1086/502134.
- [18] Randelli P, Evola FR, Cabitza P, Polli L, Denti M, Vaienti L. Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010; 18: 181-186. doi: 10.1007/s00167-009-0921-y.
- [19] Wilairatana V, Sinlapavilawan P, Honsawek S, Limpaphayom N. Alteration of inflammatory cytokine production in primary total knee arthroplasty using antibiotic-loaded bone cement. *J Orthop Traumatol.* 2017; 18: 51-57. doi: 10.1007/s10195-016-0432-9.
- [20] Wang H, Qiu GX, Lin J, Jin J, Qian WW, Weng XS. Antibiotic bone cement cannot reduce deep infection after primary total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2015; 38: e462-e466. doi: 10.3928/01477447-20150603-52.
- [21] Schiavone Panni A, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, Vasso M. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3168-3174. doi: 10.1007/s00167-016-4301-0.
- [22] Kleppel D, Stirton J, Liu J, Ebraheim NA. Antibiotic bone cement's effect on infection rates in primary and revision total knee arthroplasties. *World J Orthop.* 2017; 8: 946-955. doi: 10.5312/wjo.v8.i12.946.
- [23] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J.* 2016; 98-b: 334-340.
- [24] Hendrich C, Frommelt L, Eulert J. *Septische Knochen und Gelenkchirurgie.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
- [25] Lee SH, Tai CL, Chen SY, Chang CH, Chang YH, Hsieh PH. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement; in vitro study of the influence of brand combination. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0166545. doi: 10.1371/journal.pone.0166545.
- [26] Tunney MM, Ramage G, Patrick S, Nixon JR, Murphy PG, Gorman SP. Antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from orthopedic implants following revision hip surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 3002-3005.
- [27] Kuechle DK, Landon GC, Musher DM, Noble PC. Elution of vancomycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 302-308.
- [28] Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 244-252.

Andrew Porteous, Matthew W. Squire, Justin Geriner

问题 3: 行再植入手术时,若不显著影响骨水泥的机械强度,骨水泥中添加的抗生素最大剂量应是多少?

建议: 如果添加 $\leq 5\%$ (w/w)的抗生素(相当于 40 g 包装中的 2 g),则大多数骨水泥的机械强度保持不变。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%;反对: 3%;弃权: 5%。一致,强烈共识。

阐释

一些文献已经在体外研究了骨水泥的机械特性^[1-12]。在回顾关于骨水泥机械强度的体外研究时,必须假定在一期或二期感染的翻修术时骨水泥固定对骨的机械固定强度与初次关节置换术时强度相同。ALBC 的机械强度取决于以下因素: 抗生素剂量, 抗生素类型, 抗生素数量, 释放时间, 混合方法和杂质/脂肪/血液的掺入^[1-15]。不同类型的骨水泥也表现出对不同剂量抗生素的不同反应^[1,4,6,9,14]。

不幸的是,大多数关于 PJI 的一期和两期翻修术的研究都没有提供置入 ALBC 或所使用抗生素负荷方案的细节。24 项在 PJI 一期或两期翻修术假体再植入术前有使用 ALBC 的研究列在表 2-1-10。关于再植入水泥中抗生素负荷的详细信息记录在表 2-1-11。

目前针对 ALBC 机械性能的研究都是体外研究。因此,对全髋关节和膝关节翻修术时体内骨-假体界面所需的抗生素负荷条件知之甚少,没有合适的建模模型能将 ALBC 机械性能的体外研究结果转化到体内复杂的环境。一般来说,在每 40 g PMMA 中添加高达 2 g 单一粉末状抗生素尚未显示出对 ALBC 机械性能产生显著有害的影响^[16]。许多研究通过量化双重抗生素负荷的 PMMA 的机械性能发现,在抗压强度降低到低于 ISO 标准之前,总共可将高达 3 g 的粉状抗生素包含在 40 g 的 PMMA 中^[17]。

该文献综述中的研究(表 2-1-9)很少涉及 PJI 翻修术后假体再次感染。此外,对 THA 或 TKA 的 PJI 翻修,术前若有无菌性假体松动时必须谨慎,因为这可能预示 PJI 的复发。因此,不能得出关于任何特定 ALBC 方案在 PJI 翻修术后预防无菌性假体松动的临床有效性的结论。

表 2-1-10 ALBC 相关文献总结

PumMed ID	一期 vs. 二期	假体数	随访时间(月)	ALBC 方案细节	失败率(%)
24923669 ^[18]	一期	28	78	每袋 1 g 庆大霉素, 1 g 万古霉素	0
7497685 ^[19]	二期	26	31	每袋 PMMA 中 1.2 g 妥布霉素	0
10535593 ^[20]	二期	40	40	每袋 1.2 g 妥布霉素	25
10990301 ^[21]	二期	45	48	每袋 1.2 g 妥布霉素	9
11097443 ^[22]	二期	69	63	每袋 1 g 妥布霉素	9
11216723 ^[23]	二期	53	56	每袋 1.2 g 妥布霉素	17
12051001 ^[24]	二期	10	18	每袋 0.5 g 庆大霉素	0
15343539 ^[25]	二期	24	33	每袋 2.4 g 妥布霉素, 1 g 万古霉素	8
15991126 ^[26]	二期	44	65	每袋 1.2 g 妥布霉素	3
15662313 ^[27]	二期	50	73	每袋 1.2 g 妥布霉素	4
17162176 ^[28]	二期	21	52	每袋 1 g 妥布霉素	5
17966006 ^[29]	二期	24	48	每袋 1 g 庆大霉素, 1 g 克林霉素	4
19553076 ^[30]	二期	53	49	每袋 750 mg 头孢呋辛	17
19299221 ^[31]	二期	13	48	每袋 2 g 万古霉素	0
20087702 ^[32]	二期	27	58	每袋 1 g 庆大霉素, 1 g 克林霉素	4
20202852 ^[33]	二期	10	31	每袋 0.5 g 庆大霉素, 1 g 万古霉素	0
22863338 ^[34]	二期	21	32	每袋 0.5 g 庆大霉素, 1 g 万古霉素	4
26272061 ^[35]	二期	82	36	每袋 0.5 g 庆大霉素	15
21866421 ^[36]	二期	117	46	每袋 1.2 g 妥布霉素, 1 g 万古霉素	28
14563794 ^[37]	二期	58	41	每袋 0.6 g 妥布霉素	4
15190550 ^[38]	一期	22	120	每袋 1.2 g 妥布霉素	9
10611868 ^[39]	一期	24	108	每袋 2 g 一代头孢	8.3
721853 ^[40]	一 & 二期	67	24	每袋 0.5 g 庆大霉素	12
3769248 ^[41]	一期	100	38	每袋 0.5 g 庆大霉素	9

表 2-1-11 假体再植入时应用 ALBC 的合并数据

变 量	妥布霉素	庆大霉素	万古霉素	头孢呋辛	一代头孢	万古霉素+妥布霉素	万古霉素+庆大霉素	庆大霉素+克林霉素
总研究数	10	4	1	1	1	2	3	2
1 期	9	3*	1	1	—	2	2	2
2 期	1	2*	—	—	1	—	1	—
40 g PMMA 中的剂量	0.6~1.2 g	0.5 g	2.0 g	750 mg	2.0 g	1.0 g 万古霉素, 1.2~2.4 g 妥布霉素	1.0 g 万古霉素, 0.5~1.0 g 庆大霉素	1.0 g 庆大霉素, 1.0 g 克林霉素
假体数	428	259	13	53	24	141	59	51
平均随访时长(月)	59	29	48	49	108	40	47	53
PJI 再发率(%): 范围和平均值	0~25 8.5	0~15 9	0 0	17 17	8 8	8~28 18**	0~4 1.3	4 4

注: *, 1 期和 2 期研究数之和与总研究数不符, 原因在于一项研究同时包含了 1 期和 2 期。

** , 平均值显著偏向较低值, 因有 28% PJI 再发率的这项研究包含 141 例总研究人群中的 117 人。

对于何种假体再植入 ALBC 方案能最能根除 PJI 或最能预防可能发生的假体松动,目前还没有明确的结论。由于不同 PJI 治疗研究中存在多个混杂变量(如患者特征、生物体抵抗性特征、抗生素间隔差异、假体再移植前后抗生素治疗时长),必须谨慎地将任一干扰作为评价结果纳入临床实践中。该评价表明,假体再植入术时骨水泥可以负荷单一或双重广谱抗生素,并且能在大多数进行一期或二期 PJI 翻修手术时成功控制 PJI。然而,当仅考虑 ALBC 方案时,包含 50 名患者的多项研究支持,使用每 40 g PMMA 中添加 1 g 万古霉素和 0.5~1 g 庆大霉素的 ALBC 方案,或每 40 g PMMA 中添加 1 g 克林霉素和 1 g 庆大霉素的 ALBC 方案,两者似乎能最好地控制 PJI,同时不会损害 PMMA 的机械性能。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Balcani M, Persson C, Zolezzi C, Andollina A, Borrelli AM, Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 1232-1238.
- [2] Dunne NJ, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement; effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008; 222: 355-365.
- [3] He Y, Trotignon JP, Loty B, Tcharkhtchi A, Verdu J. Effect of antibiotics on the properties of poly(methylmethacrylate)-based bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002; 63: 800-806.
- [4] Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, DeBoer D, Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement; biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 339-346.
- [5] Lee AJ, Ling RS, Gheduzzi S, Simon JP, Renfro RJ. Factors affecting the mechanical and viscoelastic properties of acrylic bone cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2002; 13: 723-733.
- [6] Lee SH, Tai CL, Chen SY, Chang CH, Chang YH, Hsieh PH. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: in vitro study of the influence of brand combination. *PLoS One*. 2016; 11: e0166545.
- [7] Lewis G, Brooks JL, Courtney HS, Li Y, Haggard WO. An approach for determining antibiotic loading for a physician-directed antibiotic-loaded PMMA bone cement formulation. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2092-2100.
- [8] Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2677-2683.
- [9] Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, Vaquero-Martin J, Forriol F, Del Real JC. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement; comparative "in vitro" study of the influence of vancomycin and cefazolin. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1423-1429.
- [10] Pelletier MH, Malisano L, Smitham PJ, Okamoto K, Walsh WR. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 454-460.
- [11] Persson C, Balcani M, Guandalini L, Tigani D, Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta Orthop*. 2006; 77: 617-621.
- [12] Sanz-Ruiz P, Paz E, Abenojar J, Carlos del Real J, Vaquero J, Forriol F. Effects of vancomycin, cefazolin and test conditions on the wear behavior of bone cement. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 16-22.
- [13] Chang Y, Chen WC, Hsieh PH, Chen DW, Lee MS, Shih HN, et al. In vitro activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 5480-5484.
- [14] Moojen DJ, Hentenaar B, Charles Vogely H, Verbout AJ, Castelein RM, Dhert WJ. In vitro release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 1152-1156.
- [15] Teller M, Gopp U, Neumann HG, Kuhn KD. Release of gentamicin from bone regenerative materials; an in vitro study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007; 81: 23-29.
- [16] Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR, Jr. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res*. 1976; 10: 929-938.
- [17] Slane J, Gietman B, Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J Orthop Res*. *J Orthop Res*. 2018; 36: 1078-1085.
- [18] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 8-14.
- [19] Hofmann AA, Kane KR, Tkach TK, Plaster RL, Camargo MP. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; 321: 45-54.
- [20] Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg. American volume*. 1999; 81: 1434-1445.
- [21] Haddad FS, Masri BA, Campbell D, McGraw RW, Beauchamp CP, Duncan CP. The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements. Prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br*. 2000; 82: 807-812.
- [22] Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am*. 2000; 82-A: 1552-1557.
- [23] Lonner JH, Beck TD, Jr., Rees H, Roulet M, Lotke PA. Results of two-stage revision of the infected total knee arthroplasty. *Am J Knee Surg*. 2001; 14: 65-67.
- [24] Siebel T, Kelm J, Porsch M, Regitz T, Neumann WH. Two-stage exchange of infected knee arthroplasty with an prosthesis-like interim cement spacer. *Acta orthop Belg*. 2002; 68: 150-156.
- [25] Durbhakula SM, Czajka J, Fuchs MD, Uhl RL. Antibiotic-loaded articulating cement spacer in the 2-stage exchange of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 768-774.
- [26] Cuckler JM. The infected total knee; management options. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 33-36.
- [27] Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer; 2- to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res*. 2005; 430: 125-131.
- [28] Huang HT, Su JY, Chen SK. The results of articulating spacer technique for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 1163-1168.
- [29] Cordero-Ampuero J, Esteban J, Garcia-Cimbrello E, Munuera L, Escobar R. Low relapse with oral antibiotics and two-stage exchange for late arthroplasty infections in 40 patients after 2-9 years. *Acta Orthop*. 2007; 78: 511-519.
- [30] Peters CL, Erickson JA, Gililland JM. Clinical and radiographic results of 184 consecutive revision total knee arthroplasties placed with modular cementless stems. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 48-53.
- [31] Su YP, Lee OK, Chen WM, Chen TH. A facile technique to make articulating spacers for infected total knee arthroplasty. *J Chin Med Assoc*. 2009; 72: 138-145.
- [32] Cordero-Ampuero J, Esteban J, Garcia-Rey E. Results after late polymicrobial, gram-negative, and methicillin-resistant infections in knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 1229-1236.
- [33] Shen H, Zhang X, Jiang Y, Wang Q, Chen Y, Wang Q, et al. Intraoperatively made cement-on-cement antibiotic-loaded articulating spacer for infected total knee arthroplasty. *Knee*. 2010; 17: 407-411.
- [34] Jia YT, Zhang Y, Ding C, Zhang N, Zhang DL, Sun ZH, et al. Antibiotic-loaded articulating cement spacers in two-stage revision for infected total knee arthroplasty; individual antibiotic treatment and early results of 21 cases. *Chin J Traumatol*. 2012; 15: 212-221.
- [35] Drexler M, Dwyer T, Kuzyk PR, Kosashvili Y, Abolghasemian M, Regev GJ, et al. The results of two-stage revision TKA using ceftazidime-vancomycin impregnated cement articulating spacers in Tsukayama type II periprosthetic joint infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3122-3130.
- [36] Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty; predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3049-3054.
- [37] Meek RM, Masri BA, Dunlop D, Garbuz DS, Greidanus NV, McGraw R, et al. Patient satisfaction and functional status after treatment of infection at the site of a total knee arthroplasty with use of the PROSTALAC articulating spacer. *J Bone Joint Surg*. 2003; 85-A: 1888-1892.
- [38] Buechel FF. The infected total knee arthroplasty: just when you thought it was over. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 51-55.
- [39] Callaghan JJ, Katz RP, Johnston RC. One-stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 139-143.
- [40] Carlsson AS, Josefsson G, Lindberg L. Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg*. 1978; 60: 1059-1064.
- [41] Wroblewski BM. One-stage revision of infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1986; 103-107.



1.5 手术室环境

Antonia F. Chen, Michael Kheir, Francisco Montilla

问题 1: 在同一手术室内,污染手术(感染或开腹手术)之后再行初次 TJA,是否会增加 SSI/PJI 的风险?

建议: 关于这个问题,目前有限的的结果表明,在污染手术后行 TJA,PJI 的风险可能会增高。但是,污染手术完成后,能够做到彻底清洁手术室,则 PJI 风险可以降低。两者之间的关联需要进一步研究来阐明。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 4%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

本文进行了一项全面的文献回顾,以确定在一个污染手术后再行初次关节置换的感染风险。使用 Medline、Embase 和 Cochrane 搜索引擎检索“全关节置换术”“感染风险”和“感染病例”等术语,检索时间为 2018 年 2 月。本系统评价的纳入标准包括所有英语研究(一级至四级证据),这些研究报道了受污染手术后原发性 TJA 的感染风险。排除标准为非英语文章、研究超过 10 年、非人类研究、撤销论文、病例报告、评论文章、样本量小于 10 例患者的研究、无临床随访/感染率的研究和无患者资料的技术论文。遵循 PRISMA 标准,最初的搜索结果是 921 篇,在删除重复和评估标题后,对 170 篇标题和 24 篇全文进行了评价,最终 4 项研究完全符合纳排标准,可进行分析。

文献中针对受污染病例后进行初次 TJA 时感染风险的数据有限,因为研究数量有限,因此感染病例后进行 TJA 的数量也有限。系统地评估了院内病原体是否在无生命的表面持续存在,如感染的外科手术病例中残留在手术室表面的病原体^[1]。几乎所有的病原体,包括呼吸道和胃肠道病毒,都在无生命的表面存活了数天,许多革兰阳性、革兰阴性和真菌性病原体都存活了数月。然而,如果进行预防性表面消毒,病原体的持久性就会被破坏。一项纳入了 31 499 例 TJA 患者的研究中证实了上述理论。在感染病例手术后,终端清洁可以有效地减少感染病例后的生物屏障,并且在次日进行手术时不会增加感染的可能性^[2]。另一方面,该研究也证明,同一天、同一

房间,如果需要在污染手术后行 TJA,则感染风险会增加 2.4 倍。另一项研究也得到了相似的结论,39 例 TJA 患者中有 1 例(2.6%) 在污染病例手术后进行关节手术而发生感染,且培养的细菌与上一例感染病例中分离出的痤疮细菌相同^[3]。值得注意的是,尽管这项研究的周期为 5 年,但样本规模仍然很小,说明临床实践中很少有 TJA 是在感染病例手术后进行。另一方面,之前的一项队列研究比较了 85 名和 354 名 TJA 患者,前者是在感染病例手术后立即进行 TJA,后者是在常规清洁手术后进行 TJA。通过 12 个月的研究,证明两组患者在深度或浅表感染风险方面没有差异^[4]。85 例患者中,TJA 术后出现感染的细菌种类与之前感染手术患者体内的病原学种类也不一样。初次 TJA 在一个受污染的外科病例手术后进行,该种情况是否会增加感染风险,还需要进一步的研究来确定。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Kramer A, Schwelke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130.
- [2] Chen AF, Kheir MM, Greenbaum JM, Restrepo C, Maltenfort MG, Parvizi J. Surgical case order has an effect on the risk of subsequent periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2234-2338. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.029.
- [3] Namdari S, Voleti PB, Baldwin KD, Lee G-C. Primary total joint arthroplasty performed in operating rooms following cases of known infection. *Orthopedics.* 2011; 34: e541-545. doi: 10.3928/01477447-20110714-09.
- [4] Abolghasemian M, Sternheim A, Shakib A, Safir OA, Backstein D. Is arthroplasty immediately after an infected case a risk factor for infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 2253-2258. doi: 10.1007/s11999-013-2827-8.

Dominic Meek, Mike Reed, Peter Young, Petros Boscainos

问题 2: 使用无菌手术背心是否可降低 TJA 的污染或感染发生率?

建议: 无菌手术背心的使用对骨科手术后 SSI/PJI 的发生率没有影响。

证据等级: 有限。

代表投票：同意：93%；反对：4%；弃权：3%。绝对多数，强烈共识。

阐释

手术服材料的优化选择、外科手术服装的类型及手术间个人防护设备的配戴方法一直是人们争论的焦点。尽管目前是循证医学的时代，外科手术服仍然基于 30 多年的历史文献和“我们一直在做的事情”的实践中。总的来说，有关外科手术装备/背心的证据并不多。系统评价使用 PubMed、Ovid - MEDLINE、Embase、PEDro、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、ERIC 和 CINAHL Plus，我们使用与手术背心、手术服或手术服相关的相关词搜索到了 1 356 篇文章，包括骨科背心、长袍、套装、排气、头盔和外科纺织品。在这些研究中，只有 25 篇文章与我们的研究相关，并且代表了一个异质的群体。

考虑到 TJA 后暴露于污染物和 SSI 的风险，这是一个具有重大社会经济价值的问题。来自不同机构（包括 WHO、AORN、美国国家卫生和保健卓越研究所）的指导方针，它们似乎更多的是基于“专家意见”和务实的做法，而不是科学证据。有时，这些准则似乎也相互矛盾且不完整^[1,2]。许多文献在研究设计上存在重大的方法学缺陷，而且存在严重的观察者偏倚，因此不值得纳入研究。这些研究包括一些未经证实的联系，例如减少细菌数量和皮肤鳞状细胞作为感染的替代物。

手术台水平以下和胸部水平以上的手术衣区域似乎会受到更多污染^[3]。在手术室环境中，长袍和手套似乎会产生空气颗粒，尽管在层流手术间的条件下^[4]。

多年来，人们一直认为排气服有助于降低 SSI 的发生率^[5]。此外，在骨科手术过程中，研究提倡保护手术团队免受污染^[6]。在一项对比不同手术服对 TKA 影响的随机对照研究中，排气服的空气污染程度比封闭的聚酯长袍少，但在伤口污染方面没有发现差异^[7]。结合 THA/TKA 系列研究，与传统的头罩和面罩^[8]相比，过滤的排气头盔在手术区域内没有提供更好地防止细菌污染的保护。与现有的封闭聚酯长袍相比，更现代的防液体织物长袍受到了质疑，认为它们会增加空气污染^[9]。在空气和手术部位表面中含有细菌方面的结果，一次性非无菌兜帽似乎与头盔系统同样有效^[10]。另一项研究中，与标准手术服相比，太空服似乎会在手术室内引起更多颗粒计数^[11]。但是，研究发现，与传统的手术服相比，太空服在手术部位的细菌空气污染方面确实得到了保护^[12]。与其他手术服相比，袖子和腿上带有袖口的一次性聚丙烯清洁空气套装似乎可以减少空气污染^[13,14]。与一次性短纤连衣裙相比，可重复使用的手术服表现出细菌更多的渗透^[15,16]。紧密编织的特殊磨砂服似乎不能减少空气或伤口中 MRSE 的数量，而 MRSE 最常见的来源仍然是患者^[17]。

现代正压外科手术头盔系统与早期的负压身体排气系统不同，后者被认为可减少 SSI^[18]。此外，就手套式接

口的污染而言，并非所有外科手术头盔系统在污染方面都是类似。特别是，与传统的无菌长袍相比，正压系统在这个区域显示出更多的污染^[19]，这往往会成为手套-长袍界面的污染来源^[20,21]。在一项标准手术服和正压外科手术头盔系统的随机研究中，有或没有袖带/手套编带，戴头盔和编带的患者在手术部位发现更多的细菌阳性培养结果，尽管在统计学上并无差异^[22]。不鼓励直接接触无菌头盔，因为可能会有大量的细菌污染关节置换手术，而不应假设头盔是无菌的^[11]。在一个非常大样本量的队列研究中，使用体内排气系统的 THA 患者表现出较高的深部感染发生率，但多因素分析并未证实该危险因素^[23]。

总的来说，在大多数情况下，关于无菌手术服装的文献质量很低。关于哪种类型的服装、材料、系统和组合减少 TJA 后的污染或感染的发生率，尚没有统一结论。目前有几个关于使用无菌头盔系统造成污染的临床研究。但是，是否会导致感染发病率的增加仍有待于进一步证实。总之，在缺乏有力证据的情况下，提出了关于 TJA 无菌手术服最佳的“常识”做法的建议^[24]，不建议使用现代头盔系统来预防 SSI。

（沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校）

参考文献：

- [1] Bartek M, Verdial F, Dellinger EP. Naked surgeons? The debate about what to wear in the operating room. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1589-1592. doi: 10.1093/cid/cix498.
- [2] Ricciardi BF, Bostrom MP, Lidgren L, Ranstam J, Merollini KMD, W-Dahl A. Prevention of surgical site infection in total joint arthroplasty: an international tertiary care center survey. *HSS J* 2014; 10: 45-51. doi: 10.1007/s11420-013-9369-1.
- [3] Bible JE, Biswas D, Whang PG, Simpson AK, Grauer JN. Which regions of the operating gown should be considered most sterile? *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 825-830. doi: 10.1007/s11999-008-0341-1.
- [4] Noguchi C, Koscki H, Horiuchi H, Yonekura A, Tomita M, Higuchi T, et al. Factors contributing to airborne particle dispersal in the operating room. *BMC Surg*. 2017; 17. doi: 10.1186/s12893-017-0275-1.
- [5] Piasecki P, Gitelis S. Use of a clean air system and personal exhaust suit in the orthopaedic operating room. *Orthop Nurs*. 1988; 7: 20-22.
- [6] Wendlandt R, Thomas M, Kienast B, Schulz AP. In-vitro evaluation of surgical helmet systems for protecting surgeons from droplets generated during orthopaedic procedures. *J Hosp Infect*. 2016; 94: 75-79. doi: 10.1016/j.jhin.2016.05.002.
- [7] Der Tavittian J, Ong SM, Taub NA, Taylor GJS. Body-exhaust suit versus occlusive clothing: A randomized, prospective trial using air and wound bacterial counts. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85-B: 490-494. doi: 10.1302/0301-620X.85B4.13363.
- [8] Shaw JA, Bordner MA, Hamory BH. Efficacy of the Steri-Shield filtered exhaust helmet in limiting bacterial counts in the operating room during total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 469-473.
- [9] Gulihar A, Taub NA, Taylor GJS. A randomised prospective comparison of Rotecno versus new Gore occlusive surgical gowns using bacterial air counts in ultraclean air. *J Hosp Infect*. 2009; 73: 54-57. doi: 10.1016/j.jhin.2009.06.010.
- [10] Friberg B, Friberg S, Ostensson R, Burman LG. Surgical area contamination-comparable bacterial counts using disposable head and mask and helmet aspirator system, but dramatic increase upon omission of headgear: an experimental study in horizontal laminar airflow. *J Hosp Infect*. 2001; 47: 110-115. doi: 10.1053/jhin.2000.0909.
- [11] Nakajima D, Tateiwa T, Masaoka T, Takahashi Y, Shishido T, Yamamoto K. Does modern space suit reduce intraoperative contamination in total joint replacement? An experimental study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017; 27: 1139-1143. doi: 10.1007/

- s00590-016-1874-8.
- [12] Pasquarella C, Pitzurra O, Herren T, Poletti L, Savino A. Lack of influence of body exhaust gowns on aerobic bacterial surface counts in a mixed-ventilation operating theatre. A study of 62 hip arthroplasties. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 2-9.
- [13] Kasina P, Tammelin A, Blomfeldt A-M, Ljungqvist B, Reinmüller B, Ottosson C. Comparison of three distinct clean air suits to decrease the bacterial load in the operating room; an observational study. *Patient Saf Surg.* 2016; 10. doi: 10.1186/s13037-015-0091-4.
- [14] Tammelin A, Ljungqvist B, Reinmüller B. Single-use surgical clothing system for reduction of airborne bacteria in the operating room. *J Hosp Infect.* 2013; 84: 245-247. doi: 10.1016/j.jhin.2013.03.007.
- [15] Lankester BJA, Bartlett GE, Garneti N, Blom AW, Bowker KE, Bannister GC. Direct measurement of bacterial penetration through surgical gowns; a new method. *J Hosp Infect.* 2002; 50: 281-285. doi: 10.1053/jhin.2001.1154.
- [16] Ward WG, Cooper JM, Lippert D, Kablawi RO, Neiberg RH, Sherertz RJ. Glove and gown effects on intraoperative bacterial contamination. *Ann Surg.* 2014; 259: 591-597. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a6f2d9.
- [17] Tammelin A, Hambræus A, Ståhle E. Source and route of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* transmitted to the surgical wound during cardio-thoracic surgery. Possibility of preventing wound contamination by use of special scrub suits. *J Hosp Infect.* 2001; 47: 266-276. doi: 10.1053/jhin.2000.0914.
- [18] Young SW, Zhu M, Shirley OC, Wu Q, Spangehl MJ. Do "surgical helmet systems" or "body exhaust suits" affect contamination and deep infection rates in arthroplasty? A systematic review. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 225-233. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.043.
- [19] Fraser JF, Young SW, Valentine KA, Probst NE, Spangehl MJ. The gown-glove interface is a source of contamination; a comparative study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2291-2297. doi: 10.1007/s11999-014-4094-8.
- [20] Nandi S. CORR Insights®: The gown-glove interface is a source of contamination; a comparative study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2298-2299. doi: 10.1007/s11999-015-4133-0.
- [21] Young SW, Chisholm C, Zhu M. Intraoperative contamination and space suits; a potential mechanism. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014; 24: 409-413. doi: 10.1007/s00590-013-1178-1.
- [22] Shirley OC, Bayan A, Zhu M, Dalton JP, Wiles S, Young SW. Do surgical helmet systems affect intraoperative wound contamination? A randomised controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137: 1565-1569. doi: 10.1007/s00402-017-2795-7.
- [23] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1330-1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184.
- [24] Merollini KMD, Zheng H, Graves N. Most relevant strategies for preventing surgical site infection after total hip arthroplasty; guideline recommendations and expert opinion. *Am J Infect Control.* 2013; 41: 221-226. doi: 10.1016/j.ajic.2012.03.027.

Mark Spangehl, Xianlong Zhang, Simon W. Young

问题 3: 使用个人防护服(太空服)是否会影响关节置换术后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 在缺乏有力证据的情况下,我们认为在关节置换术中使用个人防护服并不会降低术后 SSI/PJI 的发生率

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 87%;反对: 11%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

最初的个人防护服旨在通过减少手术人员的微生物污染和随后的感染来保护手术部位,由流入和流出管构成,在服装内产生负压的排气管。脱落的微粒通过管子从手术部位排出。由于管子的笨重性质,随后研制了更轻便的外科头盔系统。这些头盔系统在头盔上通常有一个进气风扇,允许空气流过人的头部和颈部,并通过服装的开口排出,通常是穿过长袍的下部或其他潜在的开口。

2016年发表了一篇关于头盔系统和身体排气套装的系统评价^[1],研究者将头盔系统或身体排气管与传统长袍进行比较,将空气污染、伤口污染和深度感染的结果作为比较。总共有16篇文章符合各种结果的纳入标准。

空气污染。4项研究比较了头盔系统与传统礼服^[2-5],其中一项研究^[4]报道了空气污染,另三项研究显示没有差别^[2,4,5]。5项研究比较人体排气管^[6-10]显示空气污染减少。两项研究表明,与传统的手术服相比,在空气污染方面两者并没有差别^[11]。

伤口污染。一项研究显示,头盔系统与传统手术服相比,伤口污染没有统计学差异^[4]。4项关于身体排气管的研究中,有两项研究发现,与传统手术服相比,伤口污染更少的人体排气防护服具有明显的优势^[12,13]。另外两项研究倾向于使用身体排气套装^[6,7]。

深部感染。三项登记数据研究,报道了4组患者(两组THA和两组TKA),共计超过175 000名患者,作者将头盔系统与常规手术服进行比较,将在6个月^[14]或1年后再次手术治疗感染作为评价结果^[15,16]。Hooper报道,在使用头盔系统的6个月内因感染而再手术的概率较高:①THA:头盔系统和常规手术服(0.19% vs. 0.06%, $P < 0.0001$);②TKA:头盔系统和常规手术服(0.24% vs. 0.098%, $P < 0.001$)^[7]。Namba等对THA和TKA^[8,9]进行多因素分析,发现1年时因感染而再手术的患者无统计学差异。来自这4个组的汇总数据显示,深部感染无统计学意义($P = 0.09$, $RR 1.67$, $95\%CI 0.92 \sim 3.05$)^[17]。

相比之下,涉及3 990名患者的4项研究表明,人体排气管与传统手术服相比,使用排气管能减少深部感染^[6-8,13]。平均2.5年的随访结果发现,人体排气组患者的深部感染率为0.17%(3/1 795),传统手术服组为1.0%(16/1 604)($P < 0.01$)。将上述研究的数据结合在一个固定的荟萃分析模型中研究发现,人体排气管能够有效地降低深部感染率($RR 0.11$, $95\%CI 0.09 \sim 0.46$)。

在关于头盔系统评价发表后,另外两项新西兰联合登记处的数据研究进一步分析了手术头盔系统对6个月和12个月感染再次手术的影响^[18,19]。多变量分析显示,当手术头盔系统用于初次THA/TKA时,术后患者感染再次手术的比例没有统计学上的增加(或减少)。在初次TKA

研究中,使用外科头盔系统 6 个月时感染再手术的趋势无统计学意义($P=0.052$, OR 1.53, $95\%CI$ 1.00~2.34)^[18]。另一项研究将头盔系统与模拟外科环境外壳中的传统服装进行比较,使用颗粒和微生物排放作为评价结果。对于头盔系统,颗粒计数在统计学上更高,而微生物学的排放趋势(但并没有差异)也更高^[17]。

值得注意的是,在上述深部感染的研究中,并没有报道所使用的头盔系统和服装的类型。头盔系统根据风扇类型、风扇速度、长袍的排气位置以及与头盔系统一起使用的长袍材料而变化。这些变量也可能影响污染的可能性。Fraser 等的一项研究中发现,相较于其他头盔系统和传统长袍,一个头盔/长袍系统在长袍-手套界面接口处显示出更高的污染率^[3]。与传统手术服相比,该研究中的其他头盔系统的污染率并没有统计学差异。在长袍-手套界面处具有较高污染风险的头盔系统,由于其使用的是由较硬的塑化材料制成的袖筒,其形态上较为宽松,因此其可能允许更大的出口颗粒存在于长袍-手套界面处。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Blomgren G, Hambræus A, Malmberg AS. The influence of the total body exhaust suit on air and wound contamination in elective hip-operations. *J Hosp Infect.* 1983 Sep; 4(3): 257-268.
- [2] Franco JA, Baer H, Enneking WF. Airborne contamination in orthopedic surgery. Evaluation of laminar air flow system and aspiration suit. *Clin Orthop Relat Res.* 1977; 23143.
- [3] Fraser JF, Young SW, Valentine KA, Probst NE, Spanghel MJ. The gown-glove interface is a source of contamination; a comparative study. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2291-2297. doi: 10.1007/s11999-014-4094-8.
- [4] Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *BMJ.* 1982; 285: 10-14.
- [5] Bohn WW, McKinsey DS, Dykstra M, Koppe S. The effect of a portable HEPA-filtered body exhaust system on airborne microbial contamination in a conventional operating room. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 419-422.
- [6] Lidwell OM. Air, antibiotics and sepsis in replacement joints. *J Hosp Infect.* 1988 May; 11 Suppl C: 18-40.
- [7] Hooper GJ, Rothwell AG, Frampton C, Wyatt MC. Does the use of laminar flow and space suits reduce early deep infection after total hip and knee replacement? the ten-year results of the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 85-90. doi: 10.1302/0301-620X.93B1.24862.
- [8] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1330-1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184.
- [9] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 775-782. doi: 10.2106/JBJS.L.00211.
- [10] Nelson JP. Five years experience with operating room clean rooms and personnel-isolator systems. *Med Instrum* 1976; 10: 277-281.
- [11] Pasquarella C, Pizzurra O, Herren T, Poletti L, Savino A. Lack of influence of body exhaust gowns on aerobic bacterial surface counts in a mixed-ventilation operating theatre. A study of 62 hip arthroplasties. *J Hosp Infect.* 2003; 54: 2-9.
- [12] Sanzen L, Carlsson ke S, Walder M. Air contamination during total hip arthroplasty in an ultraclean air enclosure using different types of staff clothing. *J Arthroplasty.* 1990; 5: 127-130. doi: 10.1016/S0883-5403(06)80231-7.
- [13] Shaw JA, Bordner MA, Hamory BH. Efficacy of the Steri-Shield filtered exhaust helmet in limiting bacterial counts in the operating room during total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 469-473.
- [14] Smith JO, Frampton CMA, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of postoperative infection after total hip arthroplasty: A New Zealand Joint Registry study. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1884-1890. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.021.
- [15] Der Tavitian J, Ong SM, Taub NA, Taylor GJS. Body-exhaust suit versus occlusive clothing: a randomised prospective trial using air and wound bacterial counts. *J Bone Joint Surg Br.* 2003; 85-B: 490-494. doi: 10.1302/0301-620X.85B4.13363.
- [16] Tayton ER, Frampton C, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of infection after primary total knee arthroplasty: an analysis of 64,566 joints from the New Zealand Joint Registry. *Bone Joint J.* 2016; 98-B: 334-340. doi: 10.1302/0301-620X.98B3.36775.
- [17] Young SW, Zhu M, Shirley OC, Wu Q, Spanghel MJ. Do "surgical helmet systems" or "body exhaust suits" affect contamination and deep infection rates in arthroplasty? A systematic review. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 225-233. doi: 10.1016/j.arth.2015.07.043.
- [18] Vijaysegaran P, Knibbs LD, Morawska L, Crawford RW. Surgical space suits increase particle and microbiological emission rates in a simulated surgical environment. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1524-1529. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.009.
- [19] Whyte W, Vesley D, Hodgson R. Bacterial dispersion in relation to operating room clothing. *J Hyg (Lond).* 1976; 76: 367-378.

Plamen Kinov, Akos Zahar, Thorsten Gehrke, Markus Rossmann

问题 4: 在清创、抗生素治疗和 DAIR 手术中更换手术单是否会影响成功率?

建议: 在 DAIR 手术中更换手术单的影响和有效性尚未得到研究,因此可以由外科医生自行决定。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 94%;反对: 5%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

DAIR 是治疗急性 PJI 的可行且有效的选择^[1,2]。研究结果显示,通过 DAIR 成功的患者比例为 14%~100%^[3,4]。然而,正如 Tsang 等所言,在 2004 年后,DAIR 的成功率有所增加,平均成功率约为 72%^[3]。当然,改善 DAIR 成功率的原因是多因素的,包括更加深刻理解了彻底清创的重要性。目前,比较确定能够影响 DAIR 结果的因素,包括手术时间、手术次数、抗生素治疗的持续时间、

更换假体中可替换的部件以及其他因素^[3,5-9]。

在一篇关于 DAIR 的综述中,唯一具有统计学差异、能够影响 DAIR 手术效果的危险因素是早期清创的时间(从感染症状发作起中位数<7 天)和更换假体中可替换的部件^[3]。

尽管有些文献考虑了这个问题^[10],但没有研究评估 DAIR 手术期间更换手术单对手术效果的影响。在一篇纳入 51 项研究的系统评价中,只有一项研究提到了在手术过程中使用清洁手术单的问题^[11]。其他关于 PJI 术后

一期翻修的研究,也提到术中在内植物的取出和彻底清创后,需要更换手术单^[12]。

在 DAIR 手术中是否需要更换手术单,可由外科医生自行决定。其在早期 PJI 治疗中的作用和有效性需要进一步的研究。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [2] Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: e104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.
- [3] Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 1458-1466. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [4] Sendi P, Löttscher PO, Kessler B, Graber P, Zimmerli W, Claus M. Debridement and implant retention in the management of hip periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2017; 99-B(3): 330-336.
- [5] Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanss AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated

- with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 914-919.
- [6] Moojen DJF, Zwiers JH, Scholtes VA, Verheyen CC, Poolman RW. Similar success rates for single and multiple debridement surgery for acute hip arthroplasty infection. *Acta Orthop*. 2014; 85: 383-388. doi: 10.3109/17453674.2014.927729.
- [7] Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003; 31: 99-108. doi: 10.1007/s15010-002-3079-9.
- [8] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [9] Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1632-1637. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x.
- [10] Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3214-3222. doi: 10.1007/s11999-013-3079-3.
- [11] Sayeed Y, Quien M, Anoushiravani AA, Kim KY, Camus T, Schwarzkopf R, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic hip infection: does timing play a role? *J Hip Surg*. 2017; 01: 74-79. doi: 10.1055/s-0037-1603627.
- [12] Zahar A, Webb J, Gehrke T, Kendoff D. One-stage exchange for prosthetic joint infection of the hip, one-stage exchange for prosthetic joint infection of the hip. *HIP International*. 2015; 25: 301-307. doi: 10.5301/hipint.5000264.

Jeffrey Granger, Gustavo A. Garcia, Michel Malo, Moneer M. Abouljoud

问题 5: 一期行双侧全髋关节置换术(bilateral total hip arthroplasty, BTHA)或双侧全膝关节置换术(bilateral total knee arthroplasty, BTKA)的患者中,每侧单独使用器械是否会降低 SSI/PJI 的发生率?

建议: 不。每侧单独使用器械似乎不会降低同时接受 BTHA 或 BTKA 的患者术后 SSI/PJI 的发生率。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 72%; 反对: 19%; 弃权: 9%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在美国,一期行双侧全关节置换术(bilateral total joint arthroplasty, BTJA)在关节置换手术中所占的比例正在增加。这种趋势出现的原因可能是由于肥胖的流行,以及其所造成的骨关节炎进展和 TJA 向更年轻、更健康和活动量更大的患者发展^[1-3]。所有这些因素导致了对手术的更高要求。麻醉、手术技术和围术期护理的不断进步,也促进了一期 BTJA 手术比例的增加^[4]。

一期 BTJA 是一种相对安全的手术,特别是对于选择合适的患者^[5,6]。一期 BTHA 的优势包括单次麻醉和单次住院,从而降低成本^[7],并缩短整体住院时间(LOS)^[8,9]。一些研究鼓励进行 BTHA,因为他们已证明一期 BTHA 与单侧 THA 在围术期并发症发生率方面相似^[10,11]。另一方面,反对者却提出,一期 BTHA 给患者带来的风险更大,包括输血量的增加、不良事件更多和功能结果不理想^[12-15]。大多数的研究都集中在病死率、肺栓塞、深静脉血栓形成和心血管并发症,但 SSI 或 PJI 的数据在文献中的报道十分有限。

SSI/PJI 是一个重大问题,它与发病率、病死率和医疗

支出增加有关^[16-22]。手术时间延长,失血和同种异体输血是 SSI/PJI 的危险因素^[23,24]。文献按照一期 BTKA 和单侧 TKA 术后的伤口感染率进行划分。部分研究者发现一期 BTKA 后感染率有所增加,并归咎于手术时间较长、手术室内医务人员数量增加,以及第二次关节置换时手术室没有清洁、没有重新铺单并更换器械^[25]。其他研究者的结果发现,一期 BTKA 和 BTHA 后,SSI 的发生率并不比单次关节置换或分阶段双侧关节置换的患者高,这可能归因于手术对象的选择更年轻、更健康^[26,27]。

一期 BTJA 中,较为特殊的 SSI 潜在来源是在两次手术中使用相同的器械。这些手术可以通过 1 个或 2 个手术小组来完成,同时也可使用 1~2 套器械完成。在 BTJA 中使用单独的 2 套器械来减少 SSI/PJI 尚未得到证实。目前文献中的证据有限,没有定论^[28-31]。

2006 年, Gonzalez Della Valle 等^[28]提出了这样的假设:当第二侧使用一套全新的无菌器械时,第二侧早期深部感染的患病率会降低。作者回顾性分析了 271 例使用两种不同无菌器械的患者(第一组)和 289 例使用相同器械的患者(第二组)术后深部感染的发生率。在第一组中,有 1 例深部感染影响第一侧,而第二组没有深部

感染。在第二组中,1例患者在第二侧出现浅表感染,需要重新入院和静脉注射抗生素。考虑第一和第二侧深度感染的发病率很低(分别为0.2%和0),这项研究的证据不足,无法检测出差异(因为大概每组需要2300名患者才能达到统计学意义)。这项研究的结果应该慎重考虑,因为他们是经验丰富的外科手术团队,专门从事髋关节置换术,在层流室操作,并使用身体排气套装。如果没有这些条件,使用同一套器械进行的一期双侧髋关节置换术的感染率可能会更高。根据这一经验,在本研究所述的操作条件下,第二侧使用同一套仪器似乎是安全的^[28]。

其余3项研究比较了双侧和单侧TKA的结果。3项研究中有2项在双侧手术中使用单独的器械,其中观察到227例患者的感染率为0^[29],92例患者的感染率为2.7%^[30]。最后一项研究在双侧手术中使用相同的器械,观察到72例患者的感染率为3.5%,可能的感染原因包括手术时间延长、手术室助理人数增加和没有更换手术器械^[31]。但是,后者与Gonzalez Della Valle等得出的结论相冲突,他们认为使用相同的器械是安全的^[28]。4项研究中有3项发现,一期BTJA通常是安全的^[28-30]。但是,Luscombe等^[31]则持有相反观点,认为分阶段进行双侧关节置换可能更安全。

目前没有足够的临床证据表明,在同时行BTJA期间,每一侧使用不同的仪器可以降低术后SSI/PJI的发生率。而来自Gonzalez Della Valle等的回顾性研究发现,使用同一器械与两套器械的感染率无差异,但是其为回顾性研究,样本量未达到统计学分析的要求,不足以得出确切的临床结论。在现有证据的情况下,使用一套器械似乎是安全的。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Memtsoudis SG, Ma Y, González Della Valle A, Mazumdar M, Gaber-Baylis LK, MacKenzie CR, et al. Perioperative outcomes after unilateral and bilateral total knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2009; 111: 1206-1216. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bfab7d.
- [2] Memtsoudis SG, González Della Valle A, Besculides MC, Gaber L, Sculco TP. In-hospital complications and mortality of unilateral, bilateral, and revision TKA: based on an estimate of 4,159,661 discharges. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466(11): 2617-2627.
- [3] Alemparte J, Johnson GV, Worland RL, Jessup DE, Keenan J. Results of simultaneous bilateral total knee replacement: a study of 1,208 knees in 604 patients. *J South Orthop Assoc*. 2002; 11: 153-156.
- [4] Memtsoudis SG, Besculides MC, Reid S, Gaber-Baylis LK, González Della Valle A. Trends in bilateral total knee arthroplasties: 153, 259 discharges between 1990 and 2004. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1568-1576. doi: 10.1007/s11999-008-0610-z.
- [5] Hooper GJ, Hooper NM, Rothwell AG, Hobbs T. Bilateral total joint arthroplasty. The Early Results from the New Zealand National Joint Registry. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1174-1177. doi: 10.1016/j.arth.2008.09.022.
- [6] Poulosides LA, Rasouli MR, Maltenfort MG, Parvizi J, Memtsoudis SG, Sculco TP. Trends in same-day bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1713-1716. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.021.
- [7] Reuben JD, Meyers SJ, Cox DD, Elliott M, Watson M, Shim SD. Cost comparison between bilateral simultaneous, staged, and unilateral total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1998; 13: 172-179. doi: 10.1016/S0883-5403(98)90095-X.
- [8] Parvizi J, Tarity TD, Sheikh E, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Bilateral total hip arthroplasty: one-stage versus two-stage procedures. *Clin Orthop Rel Res*. 2006; 453: 137-141.
- [9] Alfaro-Adrián J, Bayona F, Rech J a, Murray DW. One- or two-stage bilateral total hip replacement. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 439-445. doi: S0883-5403(99)90099-2[pii].
- [10] Stavrakis AI, SooHoo NF, Lieberman JR. Bilateral total hip arthroplasty has similar complication rates to unilateral total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1211-1214. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.015.
- [11] Kim YH, Kwon OR, Kim JS. Is one-stage bilateral sequential total hip replacement as safe as unilateral total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91-B: 316-320. doi: 10.1302/0301-620X.91B3.21817.
- [12] Berend KR, Lombardi A V., Adams JB. Simultaneous vs. staged cementless bilateral total hip arthroplasty. Perioperative risk comparison. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 111-115. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.043.
- [13] Ritter MA, Stringer EA. Bilateral total hip arthroplasty: a single procedure. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; 185-190.
- [14] Kulshrestha V, Kumar S, Datta B, Sinha V, Mittal G. Ninety-day morbidity and mortality in risk-screened and optimized patients undergoing two-team fast-track simultaneous bilateral TKA compared with unilateral TKA: a prospective study. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 758-760.
- [15] Poulosides LA, Triantafyllopoulos GK, Memtsoudis SG, Do HT, Alexiades MM, Sculco TP. Perioperative morbidity of same-day and staged bilateral total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2974-2979.e1.
- [16] Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz A J. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2001; i-x.
- [17] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Eng J Med*. 2014; 370: 1198-1208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801.
- [18] Awad SS. Adherence to surgical care improvement project measures and post-operative surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012; 13: 234-237.
- [19] Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. Costs associated with surgical site infections in Veterans Affairs hospitals. *JAMA Surg*. 2014; 149: 575-581. doi: 10.1001/jamasurg.2013.4663.
- [20] Shepard J, Ward W, Milstone A, Carlson T, Frederick J, Hadhazy E, et al. Financial impact of surgical site infections on hospitals: the hospital management perspective. *JAMA Surg*. 2013; 148: 907-914. doi: 10.1001/jamasurg.2013.2246.
- [21] Cruse P. Wound infection surveillance. *Rev of Infect Dis*. 1981; 3: 734-737.
- [22] Hawn MT, Vick CC, Richman J, Holman W, Deierhoi RJ, Graham LA, et al. Surgical site infection prevention: Time to move beyond the surgical care improvement program. *Ann Surg*. 2011; 254: 494-499.
- [23] Rasouli MR, Maltenfort MG, Ross D, Hozack WJ, Memtsoudis SG, Parvizi J. Perioperative morbidity and mortality following bilateral total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 142-148. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.001.
- [24] Peak EL, Hozack WJ, Sharkey PF, Parvizi J, Rothman RH. One-stage bilateral total joint arthroplasty: a prospective, comparative study of total hip and total knee replacement. *Orthopedics*. 2008; 31: 131.
- [25] Vulcano E, Memtsoudis S, Della Valle AG. Bilateral total knee arthroplasty guidelines: are we there yet? *J Knee Surg*. 2013 Aug; 26: 273-279.
- [26] Huotari K, Lyytikäinen O, Seitsalo S. Patient outcomes after simultaneous bilateral total hip and knee joint replacements. *J Hosp Infect*. 2007 Mar; 65: 219-225.
- [27] Triantafyllopoulos GK, Memtsoudis SG, Zhang W, Ma Y, Sculco TP, Poulosides LA. Same-day surgery does not increase deep infection risk in bilateral total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 237-241. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2016.01.069.
- [28] Della Valle AG, Walter WL, Peterson MGE, Pellicci PM, Sculco TP, Salvati EA. Prevalence of infection in bilateral total hip arthroplasty: a comparison of single-stage 565 bilateral procedures performed with 1 or 2 sets of instruments. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 157-160. doi: 10.1016/j.arth.2005.06.010.
- [29] Dimitris CN, Taylor BC, Mowbray JG, Steensen RN, Gaines ST. Perioperative morbidity and mortality of 2-team simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2011; 34: e841-e846.
- [30] Leonard L, Williamson DM, Ivory JP, Jennison C. An evaluation of the safety and efficacy of simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 972-978. doi: 10.1016/S0993-5403(03)00282-1.
- [31] Luscombe JC, Theivendran K, Abudu A, Carter SR. The relative safety of one-stage bilateral total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2009; 33: 101-104. doi: 10.1007/s00264-007-0447-1.



问题 6: 清创后和再植入假体前,常规使用一套新的手术器械和设备是否能降低 SSI/PJI 复发的风险? 感染翻修手术在最后植入假体前是否有必要更换术野范围内所有的物品?

建议: 感染关节清创后更换术野范围内的物品可以减少手术部位的微生物载荷,有助于提高手术治疗的效果,应予以考虑。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 7%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前还没有具体的研究能够解决感染翻修手术中器械污染的程度问题。不同的研究已经解决了整形外科和其他专科中的手术器械污染问题,但没有明确的建议。有些研究者指出,在受污染和感染的手术中显示出一定程度的外科器械污染,这意味着器械将受到手术本身的污染^[1,2]。此外,研究表明在清洁手术中,器械也会受到污染^[3]。

Pinto 等结果显示,在清洁的骨科手术中,47%的器械被污染。在同一项研究中,对于污染手术而言,细菌培养的阳性率高达 70%,在感染手术中,其阳性率甚至高达 80%^[4]。研究者认为,清洁手术和受污染手术以及清洁手术和感染手术对比,在微生物生长方面存在显著差异。在另一项研究中,Evangelista dos Santos 等评估接受胃肠手术的患者,发现手术伤口分类对器械上微生物的形成有显著影响^[5],用于污染手术的器械上的微生物负荷较高。

并不是所有的研究都有相同的结果,来自 Nystrom 的一篇存在争议的报道中发现,无论骨科手术的分类是干净的、受污染的还是感染的,在飞溅的手术盆中都观察到类似的污染率(分别为 75%、80%和 71%)^[6]。他们认为,上述数据说明飞溅的手术盆的污染与污染和感染病例之间的相关性相对较高,但这也并不具有显著差异。

在评价受污染器械与感染风险之间的相关性时,只有一项研究明确了结论。Dancera 等显示手术器械消毒后污染与骨科和眼科患者深部 SSI 的增加有关^[2]。这似乎将手术器械的污染与感染风险的增加联系在一起。

在关节置换术文献中,Davis 等结果表明,在层流条件下连续 100 次初次髌、膝关节置换手术中,器械会受到污染,包括 11.4%的吸引器尖端、14.5%的轻型手柄、9.4%的皮肤刀片和 3.2%的深部刀片被发现培养阳性的结果^[7]。总之,63%的手术在手术过程中出现污染。在另一项评估电灼尖端的研究中,Shahi 等在 100 个连续的初次 THA 和无菌翻修 THA 中发现,高达 6%的吸引器尖端受到污染^[3]。但是,这些患者中没有一人出现 PJI/SSI。Robinson 等还发现 41%的吸引器尖端在超精密空气手术

室进行的手术中有细菌定植的证据^[8]。此外,除了器械以外,很少有研究侧重于外科领域的其他因素。Beldame 等发现全髌关节复位术中,外科手套的穿孔率为 3.5%,手套的污染率为 6%,而在择期 THA 手术中,总的手套污染率为 3.38%。

文献表明,器械污染甚至发生在初次和清洁的关节置换手术中。这种污染似乎没有转化为增加 SSI/PJI 的风险。虽然一些研究确实表明,污染和感染手术中的污染率较高,但是在是否将其转化为临床感染方面的证据混淆。非关节置换的文献似乎支持污染的器械转化为活动性感染,但少有确切的证据。

我们认为,虽然证据有限,特别是在感染的关节置换手术方面,但在感染的翻修手术中,应考虑在清创后和重新植入假体之前,常规使用一套新的外科器械和设备,这可以潜在地降低器械污染的风险,从而降低外科手术中整体污染的风险,从而可能降低 SSI/PJI 的风险。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Rutala WA, Gergen MF, Jones JF, Weber DJ. Levels of microbial contamination on surgical instruments. *Am J Infect Control*. 1998; 26: 143-145.
- [2] Dancer SJ, Stewart M, Coulombe C, Gregori A, Virdi M. Surgical site infections linked to contaminated surgical instruments. *J Hosp Infect*. 2012; 81: 231-238. doi: 10.1016/j.jhin.2012.04.023.
- [3] Shahi A, Chen AF, McKenna PB, Roberts AL, Manrique J, Belden KA, et al. Bacterial contamination in tips of electrocautery devices during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1410-1413. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.011.
- [4] Pinto FMG, de Souza RQ, da Silva CB, Mimica LMJ, Graziano KU. Analysis of the microbial load in instruments used in orthopedic surgeries. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 229-233. doi: 10.1016/j.ajic.2009.06.017.
- [5] Evangelista S de S, dos Santos SG, de Resende Stoianoff MA, de Oliveira AC. Analysis of microbial load on surgical instruments after clinical use and following manual and automated cleaning. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 522-527. doi: 10.1016/j.ajic.2014.12.018.
- [6] Baird RA, Nickel FR, Thrupp LD, Rucker S, Hawkins B. Splash basin contamination in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 129-133.
- [7] Davis N, Curry A, Gambhir AK, Panigrahi H, Walker CR, Wilkins EG, et al. Intraoperative bacterial contamination in operations for joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 886-889.
- [8] Robinson AH, Drew S, Anderson J, Bentley G, Ridgway GL. Suction tip contamination in the ultraclean-air operating theatre. *Ann R Coll Surg Engl*. 1993; 75: 254-256.
- [9] Beldame J, Lagrave B, Lievain L, Lefebvre B, Frebourg N, Dujardin F. Surgical glove bacterial contamination and perforation during total hip arthroplasty implantation: when gloves should be changed. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012; 98: 432-440. doi: 10.1016/j.otsr.2011.10.015.

问题 7: 某些颗粒(如骨水泥)在术中会离开切口,接触到天花板上的灯或面罩然后掉回伤口中,是否需要担心外科手术区因此会受到污染?

建议: 从逻辑上讲,接触未消毒设备(例如天花板灯、面罩)后落入伤口的微粒很有可能污染外科手术区域。然而,在目前的文献中还没有直接对这一假设进行研究。我们建议外科医生必须意识到并采取预防措施,以防止微粒落入手术区域,如果出现这种情况,应使用大量的抗菌溶液(如稀释的聚维酮碘)来冲洗伤口。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 2%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

一些研究表明,在初次 THA 和脊柱手术的高速切割器可以产生气溶胶^[1-3]。这些气溶胶可能受到细菌、真菌或病毒制剂的污染,散布在手术室,污染环境和手术过程中在场的所有人员。在翻修髋关节或膝关节置换术中,使用不同的工具和高速刀具从骨腔中移除骨水泥。其中一些工具,特别是超声波设备,可以高频振动,导致水泥颗粒在整个手术室传播^[4,5]。在某些情况下,用于提取水泥的其他工具(如凿子和截骨刀),可将颗粒播散到天花板、灯、手术医生的身体部位或参加手术的助手身上。与未消毒的表面接触的颗粒,如天花板、面罩或灯,有可能落回伤口,从而充当将感染性生物运输到该无菌区域的载体。

文献中还没有任何研究来评估上述碎片与未消毒的表面接触并再次落入伤口的影响。因此,任何假设都必须建立在文献基础上,强调空气颗粒在手术室中的作用及其与 SSI/PJI 风险的相关性。空气颗粒是细菌接种到伤口的来源,可导致术后 SSI/PJI^[6-8]。因此,要降低空气中的颗粒负荷,就必须做一些重要的工作。研究表明,大于 10 μm 的粒子足够大,足以携带活菌^[9]。此外,相关研究发现,手术室的人员流动造成的空气湍流可能导致无菌区域中细菌数量的增加^[10-12],有理由认为较大的碎片可能会导致气流中的类似破坏,增加生物负载。此外,现有的文献表明,在手术室中使用的飞溅的手术盆经常受到细菌的污染^[13,14]。落入这些盆中的非无菌伤口碎片可能是造成它们污染的原因,但还没有研究表明这种可能性的理论依据。

总之,尽管没有任何具体的研究表明无菌手术区域受到伤口碎片“溅回”的污染风险,但我们建议外科医生尽一切努力降低这个问题所带来的风险。Rachha 等报道了一种可能防止这一问题的骨水泥提取技术,这是一种透明的脉冲冲洗屏蔽,由塑料制成,不妨碍外科医生的操作或视野。非无菌物体(如手术室灯),应尽可能远离外科手术区域和无菌设备。在矫形手术过程中受污染的颗粒可能会

落入手术区域,如果出现这种情况,我们建议使用生理盐水和抗菌溶液(如稀释的聚维酮碘)对手术区域进行大量冲洗。

对于这一领域需要进一步的基础研究(基于模拟器的研究)和实践研究。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Nogler M, Lass-Flörl C, Ogon M, Mayr E, Bach C, Wimmer C. Environmental and body contamination through aerosols produced by high-speed cutters in lumbar spine surgery. *Spine*. 2001; 26: 2156-219.
- [2] Nogler M, Lass-Flörl C, Wimmer C, Bach C, Kaufmann C, Ogon M. Aerosols produced by high-speed cutters in cervical spine surgery: extent of environmental contamination. *Eur Spine J*. 2001; 10: 274-277. doi: 10.1007/s005860100310.
- [3] Nogler M, Wimmer C, Lass-Flörl C, Mayr E, Trobos S, Gegenhuber C. Contamination risk of the surgical team through ROBODOC's high-speed cutter. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 225-231.
- [4] Nogler M, Lass-Flörl C, Wimmer C, Mayr E, Bach C, Ogon M. Contamination during removal of cement in revision hip arthroplasty. A cadaver study using ultrasound and high-speed cutters. *J Bone Joint Surg Br*. 2003; 85: 436-439.
- [5] Gardiner R, Hozack WJ, Nelson C, Keating EM. Revision total hip arthroplasty using ultrasonically driven tools. A clinical evaluation. *J Arthroplasty*. 1993; 8: 517-521.
- [6] Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Airborne contamination of wounds in joint replacement operations: the relationship to sepsis rates. *J Hosp Infect*. 1983; 4: 111-131.
- [7] Whyte W, Hodgson R, Tinkler J. The importance of airborne bacterial contamination of wounds. *J Hosp Infect*. 1982; 3: 123-135.
- [8] Howarth FH. Prevention of airborne infection during surgery. *Lancet* 1985; 1: 386-388.
- [9] Stocks GW, Self SD, Thompson B, Adame XA, O'Connor DP. Predicting bacterial populations based on airborne particulates: a study performed in nonlaminar flow operating rooms during joint arthroplasty surgery. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 199-204. doi: 10.1016/j.ajic.2009.07.006.
- [10] Ritter MA, Eitzen H, French ML, Hart JB. The operating room environment as affected by people and the surgical face mask. *Clin Orthop Relat Res*. 1975; 147-150.
- [11] Quraishi ZA, Blais FX, Sottile WS, Adler LM. Movement of personnel and wound contamination. *AORN J*. 1983; 38: 146-147, 150-156.
- [12] Panahi P, Stroh M, Casper DS, Parvizi J, Austin MS. Operating room traffic is a major concern during total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2690-2694. doi: 10.1007/s11999-012-2252-4.
- [13] Baird RA, Nickel FR, Thrupp LD, Rucker S, Hawkins B. Splash basin contamination in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 129-133.
- [14] Anto B, McCabe J, Kelly S, Morris S, Rynn L, Corbett-Feeney G. Splash basin bacterial contamination during elective arthroplasty. *J Infect*. 2006; 52: 231-232. doi: 10.1016/j.jinf.2005.06.013.
- [15] Berbari E, Segreti J, Parvizi J, Berrios-Torres SI. Future research opportunities in peri-prosthetic joint infection prevention. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18: 409-412. doi: 10.1089/sur.2017.065.

1.6 手术技术

Bin Shen, Goran Bićanić, Rahul Goel, Kresimir Crnogaga, Katarina Barbaric

问题 1: 术中应用止血带是否会影响初次 TKA 或翻修手术时 SSI/PJI 的发生率?

建议: 关于 TKA 术中是否需要使用止血带及使用止血带后是否会增加患者罹患 SSI/PJI 的风险, 文献尚无定论。应当尽量减少止血带使用时间及止血带压力以减少该风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 89%; 反对: 9%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

TKA 术中使用气压止血带一直以来便是该手术的标准操作。然而, 人们对使用止血带可能造成的缺血性损伤表示出了担忧。这促使许多学者进行实验, 以评估是否应当在术中使用止血带, 以及两者在围术期出血量、术后疼痛、功能恢复及术后并发症等方面的影响^[1-7]。然而, 其中许多研究都是小规模 RCT, 缺乏强有力的证据以阐释使用止血带对 SSI 和 PJI 罹患率的影响。

Liu 等在一项涉及 52 例同期双侧 TKA 患者的 RCT 实验中发现, 使用止血带会造成创口渗液增多及水疱的发生, 同时该研究中唯一发生深部感染的病例在术中使用了止血带^[8]。在一项涉及 31 例患者的 RCT 实验中, Clarke 等发现止血带压力的增加会导致术后长达 1 周的持续性创口组织缺氧^[9]。Yi 等进行的荟萃分析评估了 13 项关于使用止血带的 RCT 实验(共 859 例患者)。在这 13 项研究中, 3 项评估了包含 SSI 和 PJI 的感染风险, 这些研究发现使用止血带会显著增加感染的风险^[6]。Zhang 等进行的一项荟萃分析发现了类似的合并结果: 使用止血带会导致包括感染在内的非血栓性并发症的风险明显增加^[10]。

止血带使用时间越长, 换句话说手术时间越长, 患者罹患 SSI 和 PJI 的风险就越高^[11-13]。Willis-Owen 等在一项涉及 3 499 例 TKA 患者的研究中发现, 发生 SSI/PJI 的患者使用止血带的时间明显长于未发生感染的患者^[11]。Ricciardi 等在分析了影响术后 30 天内再入院的围术期因素后发现了类似的结果^[12]。Na 等在一项涉及 206 例患者的研究中, 对比了骨水泥固定假体后早期松开止血带及止血后止血带再充气两者之间的差别, 发现在再充气组患者中止止血带使用时间的延长并不影响伤口并发症、SSI 或 PJI 的罹患率^[14]。然而, 没有一项研究能够提供止血带使用时间的截断值(超过该使用时间后 SSI 和 PJI 的风险开始增加)。这些研究也没有区分手术时间和止血带使用时间。鉴于手术时间的增加是 SSI 和 PJI 的已知危险因素, 所以手术时间和止血

带使用时间的混合效应可能会影响后者与术后感染之间的关系。

在使用止血带能否有效减少围术期出血量方面仍有许多争论。Ledin 等进行了一项涉及 50 例 TKA 患者的 RCT, 发现应用止血带并没有减少计算出的围术期失血量^[15]。Zhang 等进行的荟萃分析发现, 在不使用止血带的情况下计算出的围术期出血量更大, 但这并没有导致输血量率的提高^[10]。相反, Jiang 等进行的一项涉及 1 450 例 TKA 的荟萃分析发现, 使用止血带确实降低了合并输血量率^[16]。鉴于异体输血是 SSI 和 PJI 已知的危险因素, 减少失血是预防感染的一个重要方面^[17-20]。

TKA 术中使用止血带的另一个担忧是止血带是否会影响到预防性应用抗生素时手术部位的药物浓度。Friedman 等评估了应用止血带前 1 分钟、2 分钟和 5 分钟使用抗生素时的软组织和骨组织抗生素药物浓度, 发现在应用止血带前 5 分钟给予抗生素, 其软组织和骨组织的抗生素药物浓度最高^[21]。Yamada 等发现, 在应用止血带前 15 分钟使用头孢唑林, 手术部位骨和软组织中的药物浓度要高于甲氧西林敏感型金黄色葡萄球菌的 MIC₉₀, 但低于头孢唑林耐药型凝固酶阴性葡萄球菌的 MIC₉₀^[22]。Young 等发现, 通过骨髓内预防性应用抗生素可以获得更高的术区抗生素浓度, 但这该技术在降低 SSI 和 PJI 发生率方面的临床效果仍需评估^[23]。

应用止血带对 TKA 术后 SSI 和 PJI 罹患率的影响尚未得到充分评估。有关该议题的 RCT 均为小样本研究, 缺乏足够的效力。关于这一议题的荟萃分析也未能形成确切的建议, 因为许多研究并没有报道 SSI 和 PJI 的发病率。下一步, 评估 TKA 术中应用止血带影响的研究应考虑将 SSI 和 PJI 作为次要的研究终点, 以便未来的合并分析可能更好地阐明两者之间的联系(如果存在的话)。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

[1] Alcelik, I, Pollock, RD, Sukeik, M, Bettany-Saltikov, J,

- Armstrong, PM, Fisser, P. A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 331-340.
- [2] Tie, K, Hu, D, Qi, Y, Wang, H, Chen, L. Effects of tourniquet release on total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2016; 39: e642-e650.
- [3] Olivecrona, C, Ponzer, S, Hamberg, P, Blomfeldt, R. Lower tourniquet cuff pressure reduces postoperative wound complications after total knee arthroplasty: a randomized controlled study of 164 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 2216-2221.
- [4] Wang, K, Ni, S, Li, Z, Zhong, Q, Li, R, Li, H, Ke, Y, Lin, J. The effects of tourniquet use in total knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Sep; 25: 2849-2857.
- [5] Tai, TW, Lin, CJ, Jou, IM, Chang, CW, Lai, KA, Yang, CY. Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 1121-1130.
- [6] Yi, S, Tan, J, Chen, C, Chen, H, Huang, W. The use of pneumatic tourniquet in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014; 134: 1469-1476.
- [7] Mutlu, S, Guler, O, Mutlu, H, Karaman, O, Duymus, TM, Parmaksizoglu, AS. Tourniquet use during total knee arthroplasty does not offer significant benefit: a retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl*. 2015; 18: 123-127.
- [8] Liu, PL, Li, DQ, Zhang, YK, Lu, QS, Ma, L, Bao, XZ, Zhang, M. Effects of unilateral tourniquet used in patients undergoing simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *Orthop Surg*. 2017; 9: 180-185.
- [9] Clarke, MT, Longstaff, L, Edwards, D, Rushton, N. Tourniquet-induced wound hypoxia after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2001; 83: 40-44.
- [10] Zhang, W, Li, N, Chen, S, Tan, Y, Al-Aidaros, M, Chen, L. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2014; 9: 13.
- [11] Willis-Owen, CA, Konyves, A, Martin, DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5,277 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 1128-1133.
- [12] Ricciardi, BF, Oi, KK, Daines, SB, Lec, YY, Joseph, AD, Westrich, GH. Patient and perioperative variables affecting 30-day readmission for surgical complications after hip and knee arthroplasties: a matched cohort study. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1074-1079.
- [13] Butt, U, Ahmad, R, Aspros, D, Bannister, GC. Factors affecting wound ooze in total knee replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011; 93: 54-56.
- [14] Na, YG, Bamne, AB, Won, HH, Kim, TK. After early release of tourniquet in total knee arthroplasty, should it be reinflated or kept deflated? A randomized trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017; 25: 2769-2777.
- [15] Ledin, H, Aspenberg, P, Good, L. Tourniquet use in total knee replacement does not improve fixation, but appears to reduce final range of motion. *Acta Orthop*. 2012; 83: 499-503.
- [16] Jiang, FZ, Zhong, HM, Hong, YC, Zhao, GF. Use of a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2015; 20: 110-123.
- [17] Parvizi, J, Diaz-Ledezma, C. Total knee replacement with the use of a tourniquet: more pros than cons. *Bone Jt J*. 2013; 95-B: 133-134.
- [18] Everhart, JS, Sojka, JH, Mayerson, JL, Glassman, AH, Scharshmidt, TJ. Perioperative allogeneic red blood-cell transfusion associated with surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 288-294.
- [19] Kim, JL, Park, JH, Han, SB, Cho, IY, Jang, KM. Allogeneic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 320-325.
- [20] Friedman, R, Homering, M, Holberg, G, Berkowitz, SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 272-278.
- [21] Friedman, RJ, Friedrich, LV, White, RL, Kays, MB, Brundage, DM, Graham, J. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1990; 17-23.
- [22] Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3486-3494.
- [23] Young, SW, Zhang, M, Freeman, JT, Vince, KG, Coleman, B. Higher cefazolin concentrations with intraosseous regional prophylaxis in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 244-249.

● ● ● ● ●

Nicholas Giori, Giovanni Balato, Michael Hirschmann

问题 2: 初次 TKA 的手术入路(髌旁入路或股肌下入路)是否会影响后续 SSI/PJI 的发生率?

建议: 初次 TKA 后 SSI/PJI 的发生率不受手术入路(髌旁入路或股肌下入路)的影响。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%; 反对: 1%; 弃权: 2%。一致, 强烈共识。

阐释

髌旁内侧入路和股肌下入路是初次 TKA 最常见的手术入路技术^[1]。到目前为止, 初次 TKA 的最佳手术入路技术仍是争论的焦点^[2]。尽管有大量的文献研究采用髌旁内侧入路或股肌下入路 TKA 患者的临床结果, 只有有限的几篇研究关注不同入路的感染率。

到目前为止, 有 4 篇荟萃分析比较了股肌下入路和髌旁内侧入路, 以及 1 篇荟萃分析比较了股内侧肌下入路和髌旁内侧入路, 这些都包含在下面的参考文献中^[1,3-6]。关于感染风险, 这 5 项荟萃分析均未发现差异。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Liu HW, Gu WD, Xu NW, Sun JY. Surgical approaches in total knee arthroplasty: a meta-analysis comparing the midvastus and subvastus to the medial peripatellar approach. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 2298-2304. doi: 10.1016/j.arth.2013.10.023.
- [2] Vaishya R, Vijay V, Demesugh DM, Agarwal AK. Surgical approaches for total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Relat Res Trauma*. 2016; 7: 71-79. doi: 10.1016/j.jcot.2015.11.003.
- [3] Peng X, Zhang X, Cheng T, Cheng M, Wang J. Comparison of the quadriceps-sparing and subvastus approaches versus the standard parapatellar approach in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 327. doi: 10.1186/s12891-015-0783-z.
- [4] Kazarian GS, Siow MY, Chen AF, Deirmengian CA. Comparison of quadriceps-sparing and medial parapatellar approaches in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 277-283. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.025.
- [5] Teng Y, Du W, Jiang J, Gao X, Pan S, Wang J, et al. Subvastus versus medial parapatellar approach in total knee arthroplasty: meta-analysis. *Orthopedics*. 2012; 35: e1722-1731. doi: 10.3928/01477447-20121120-16.
- [6] Berstock JR., Blom AW, Beswick AD. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing the subvastus and medial parapatellar approaches to total knee arthroplasty. *Orthopaedic Proceedings*. 2015; 97-B: 7-7. doi: 10.1302/1358-992X.97BSUPP_7.SWOC2014-007.

● ● ● ● ●

问题 3: 初次 THA 的手术入路是否会影响 SSI/PJI 的发生率?

建议: 初次 THA 的手术入路不影响 SSI/PJI 的发生率。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 88%; 反对: 10%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

目前有多种暴露髌关节的手术入路技术。THA 的手术入路得到了长足的发展: 微创的后入路可以减少软组织损伤, 直接外侧入路因其可以解决不稳的问题而重新进入人们的视线, 越来越受欢迎的直接前路手术可以缩短术后康复时间。更小的皮肤切口加上更少的软组织损伤和更先进的疼痛管理技术已经大大缩短了术后的康复时间, 可以让患者快速恢复以往的日常生活并缩短住院时间。然而, 这些方法对感染风险的影响尚未得到广泛的研究。我们采用来自 RCT 和大型注册数据库的数据来支持我们的结论。

在英文文献中, 共有 37 篇 RCT 对采用不同手术入路的初次 THA 患者进行了功能及其他术后结果的比较。然而, 这些研究都没有将 PJI 作为主要研究结果。幸运的是, PJI 经常会成为次要研究结果。超过一半的 RCT (20/37) 比较了传统入路和微创入路 (“mini”), 12 篇研究了两种传统入路, 5 篇评估了两种微创入路。在标准及微创手术入路中, 后外侧 (posterolateral, PL) 入路均为最常采用的入路位置 (22)。大多数 (30/36) RCT 的主要结果是患者的术后功能评估。RCT 的样本量为 20~219 例。

在报道样本量最大的 RCT 中, Ogonda 等对 219 例采用标准或微创 PL 手术入路的患者进行了为期 6 周的随访^[1]。标准后入路 (posterior approach, PA) 组无一例感染, 微创手术 (minimally invasive surgery, MIS) 组深部、浅部感染各 1 例。在另一篇文献中, Xie 等^[2]进行了一项涉及 92 例患者的 RCT, 所有患者均为单侧原发性骨关节炎, 这些患者被随机分为两组, 一组采用经皮穿刺辅助保留关节囊的 THA, 另一组选择常规 PL 入路, 采用意向性治疗分析的方法, 但两组均未发现感染。Kim 等^[3]在一项比较标准 PL 入路和微创后入路的研究中, 报道了 1 例感染患者。Goosen 等^[4]在一项涉及 120 例 THA 的 RCT 中, 报道了一例 “经典” 组的感染, 而 “MIS” 组未发生感染。由于 PJI 的发生率较低, 这些试验没有统计学效力以评估手术入路与 SSI/PJI 的关系。

在这 37 篇 RCT 中有 8 篇荟萃分析^[5-12] 比较了不同手术入路对于初次 THA 患者术后结果的影响: 3 篇比较了 “微创” 入路和标准手术入路^[8,10,11]; 1 篇比较了微创入路及标准 PL 入路^[7]; 1 篇比较了直接外侧入路 (direct lateral, DL) 和直接前入路 (direct anterior, DA)^[9]; 2 篇比较了 PL

和 DA 入路^[5,6]; 1 篇比较了 DA、PL、外侧入路 (包括 Watson Jones 和改良 Hardinge 入路) 和双切口手术技术^[12]。其中两篇荟萃分析^[6-11] 旨在报道不同手术入路间并发症发生率的差异。Putananon 等^[12] 对 14 例 RCT (1 017 例患者) 进行网状荟萃分析, 比较了 DA、PL、外侧和双切口^[12] 入路, 发现 PL 入路发生并发症 (包括感染在内) 的 RR 最低。Miller 等^[5] 的系统综述和荟萃分析旨在比较各种研究方法 (前瞻性 & 回顾性分析) 中 DA 和 PL 入路之间术后并发症的发生情况。19 项研究中有 7 项纳入了关于感染的报道结果; 其中 6 项是比较研究, 1 项是登记文件。DA 入路 PJI 发生率为 0.2/100 人年, PL 入路则为 0.4/100 人年; 差异有统计学意义 ($RR\ 0.55, P=0.002$)。然而, 当仅将比较研究纳入分析时, 这种统计学差异不再显著 ($RR\ 0.65, 95\%CI\ 0.16\sim 2.7$)。

已有专门研究翻修危险因素的注册数据发表, 该文章包括了不同的手术入路及其对感染风险的影响。根据涉及数据的多少, 注册中心可以调整结果, 以考虑诸如肥胖、糖尿病和医院数量等变量对结果的影响。最近, Smith 等^[13] 对在新西兰注册中心注册的 91 585 例 THA 进行了回顾性分析, 以确定影响 THA 术后感染率的因素。多变量分析显示, 前外侧 (anterolateral, AL) 入路术后 12 个月因 PJI 的翻修率明显高于 PL 入路 ($OR\ 1.61, P=0.005$)。在另一项研究中, Mjaaland 等^[14] 分析了在挪威注册中心注册的 21 860 例 THA, 结果表明与 DA 和 AL 入路 ($RR\ 0.53$) 以及 PL 入路 ($RR\ 0.57$) 相比, 使用 DL 入路时因 PJI 导致翻修的风险显著增加。然而, 瑞典注册中心的一项涉及 90 662 例 THA 的研究显示^[15], PL 或 AL 入路的感染率没有明显差异, 但需要注意的是该研究没有根据肥胖、糖尿病或 ASA 评分来调整结果。由 Namba 等^[16] 利用凯撒医疗集团注册中心进行的一项涉及 30 491 例 THA 的研究结果与瑞典注册中心的结果一致, 当根据诸多协变量 (如使用 ALBC、医生的手术数量、年龄、糖尿病、BMI、ASA 评分及其他因素) 进行调整后, 并未发现 SSI 与手术入路之间的关系。然而凯撒注册中心的数据主要由接受 PL 入路的 THA 患者组成, 针对其他手术入路缺乏足够的研究数据。Christensen 等^[17] 对比了由私人注册中心注册的 1 288 例 PL 入路和 505 例 DA 入路的 THA 患者, 他们发现 DA 组需要再手术的创口并发症发生率更高 (1.4%, PL 组为 0.2%, $P=0.007$), 但是 SSI 的发生率 (DA 入路 2 例, PA 入路 1 例) 及 PJI 的发生率 (每组 1 例) 没有统计学

差异。

最后,我们注意到肥胖(THA 术后 SSI 和 PJI 的危险因素^[13-16])可能会影响特定手术入路发生感染的相对风险。Watts 等^[18]发现,使用 DA 入路时肥胖患者发生感染的风险更高。Dowsey 等^[19]分析了 1 000 多名接受 PL 或 DL 入路的 THA 患者,发现采用 PA 入路时,肥胖患者的感染率明显高于非肥胖患者(肥胖患者发生率为 2.5%,而病态肥胖患者的发生率为 18%),但未能发现 DL 入路感染率与肥胖之间存在显著的相关性。Christensen 等^[17]对比了 1 288 例 PA 入路和 505 例 DA 入路的 THA 患者,发现 DA 组需要再手术的创口并发症发生率更高(1.4%,PL 组为 0.2%, $P=0.007$),但是 SSI 的发生率(DA 入路 2 例,PA 入路 1 例)及 PJI 的发生率(每组 1 例)没有统计学差异。

综上所述,手术入路并不会影响初次 THA 术后发生 SSI/PJI 的风险。虽然有一些数据提示 DL 和 AL 入路可能增加 SSI/PJI 的风险,但这些数据都不可靠。此外,许多现有的数据来自注册中心,然而有证据显示这些注册数据低报了感染率^[20-22]。针对该议题,需要更详细的数据以得出更有见地的结论。

(田少奇·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Ogonda L, Wilson R, Archbold P, Lawlor M, Humphreys P, O'Brien S, et al. A minimal-incision technique in total hip arthroplasty does not improve early postoperative outcomes. A prospective, randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 701-710. doi: 10.2106/JBJS.D.02645.
- [2] Xie J, Zhang H, Wang L, Yao X, Pan Z, Jiang Q. Comparison of supercapsular percutaneously assisted approach total hip versus conventional posterior approach for total hip arthroplasty: a prospective, randomized controlled trial. *J Orthop Surg.* 2017; 12: 138. doi: 10.1186/s13018-017-0636-6.
- [3] Kim YH. Comparison of primary total hip arthroplasties performed with a minimally invasive technique or a standard technique: a prospective and randomized study. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 1092-1098. doi: 10.1016/j.arth.2006.01.015.
- [4] Goosen JHM, Kollen BJ, Castelein RM, Kuipers BM, Verheyen CC. Minimally invasive versus classic procedures in total hip arthroplasty: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 200-208. doi: 10.1007/s11999-010-1331-7.
- [5] Miller LE, Gondusky JS, Kamath AF, Boettner F, Wright J, Bhattacharyya S. Influence of surgical approach on complication risk in primary total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2018; 1-6. doi: 10.1080/17453674.2018.1438694.
- [6] Miller LE, Gondusky JS, Bhattacharyya S, Kamath AF, Boettner F, Wright J. Does surgical approach affect outcomes in total hip arthroplasty through 90 days of follow-up? A systematic review with meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1296-1302. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.011.
- [7] Berstock JR, Blom AW, Beswick AD. A systematic review and meta-analysis of the standard versus mini-incision posterior approach to total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1970-1982. doi: 10.1016/j.arth.2014.05.021.
- [8] Yang B, Li H, He X, Wang G, Xu S. Minimally invasive surgical approaches and traditional total hip arthroplasty: a meta-analysis of radiological and complications outcomes. *PLoS One.* 2012; 7: e37947. doi: 10.1371/journal.pone.0037947.
- [9] Yue C, Kang P, Pei F. Comparison of direct anterior and lateral approaches in total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis (PRISMA). *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e2126. doi: 10.1097/MD.0000000000002126.
- [10] Imamura M, Munro NA, Zhu S, Glazener C, Fraser C, Hutchison J, et al. Single mini-incision total hip replacement for the management of arthritic disease of the hip: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1897-1905. doi: 10.2106/JBJS.K.00495.
- [11] Xu CP, Li X, Song JQ, Cui Z, Yu B. Mini-incision versus standard incision total hip arthroplasty regarding surgical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8: e80021. doi: 10.1371/journal.pone.0080021.
- [12] Putananon C, Tuchinda H, Arirachakaran A, Wongsak S, Narinsorasak T, Kongtharvonskul J. Comparison of direct anterior, lateral, posterior and posterior-2 approaches in total hip arthroplasty: network meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol. Orthop Traumatol.* 2018; 28: 255-267. doi: 10.1007/s00590-017-2046-1.
- [13] Smith JO, Frampton CMA, Hooper GJ, Young SW. The impact of patient and surgical factors on the rate of postoperative infection after total hip arthroplasty: a New Zealand Joint Registry study. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1884-1890.
- [14] Mjaaland KE, Svenningsen S, Fenstad AM, Havelin LI, Furnes O, Nordsletten L. Implant survival after minimally invasive anterior or anterolateral vs. conventional posterior or direct lateral approach: an analysis of 21,860 total hip arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register (2008 to 2013). *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 840-847. doi: 10.2106/JBJS.16.00494.
- [15] Lindgren V, Garellick G, Kärrholm J, Wretenberg P. The type of surgical approach influences the risk of revision in total hip arthroplasty: a study from the Swedish Hip Arthroplasty Register of 90,662 total hip replacements with 3 different cemented prostheses. *Acta Orthop.* 2012; 83: 559-565. doi: 10.3109/17453674.2012.742394.
- [16] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1330-1338. doi: 10.1302/0301-620X.94B10.29184.
- [17] Christensen CP, Karthikeyan T, Jacobs CA. Greater prevalence of wound complications requiring reoperation with direct anterior approach total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1839-1841. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.036.
- [18] Watts CD, Houdek MT, Wagner ER, Sculco PK, Chalmers BP, Taunton MJ. High risk of wound complications following direct anterior total hip arthroplasty in obese patients. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2296-2298. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.016.
- [19] Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 153-158. doi: 10.1007/s11999-007-0016-3.
- [20] Huotari K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Virtanen MJ, Seitsalo S, Palonen R, et al. Disease burden of prosthetic joint infections after hip and knee joint replacement in Finland during 1999-2004: capture-recapture estimation. *J Hosp Infect.* 2010; 75: 205-208. doi: 10.1016/j.jhin.2009.10.029.
- [21] Jämsen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen YT. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series — is it an underestimate? *Acta Orthop.* 2009; 80: 205-212. doi: 10.3109/17453670902947432.
- [22] Witso E. The rate of prosthetic joint infection is underestimated in the arthroplasty registers. *Acta Orthop.* 2015; 86: 277-278. doi: 10.3109/17453674.2015.1042320.

Denis Nam, Hongyi Shao, Maurizio Marcacci

问题 4: 关节腔周围注射(periarticular injection, PAI)是否会影响翻修术后 SSI/PJI 的复发率?

建议: 未知。PAI 是初次 TJA 后控制疼痛的一种有效的辅助治疗方法,但尚未有人研究过其有效性和其对翻修后 SSI/PJI 发生率的影响。在翻修时是否采用 PAI 可由外科医生自行决定。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 91%;反对: 5%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

初次和翻修 TJA 后的镇痛对于促进早期活动、缩短住院时间、减少阿片类药物的使用和提高患者满意度至关重要^[1]。我们知道, TJA 翻修病例(如假体再植入术)比初次 TJA 更复杂, 通常需要更多的截骨, 因此术后镇痛可能更加困难。

关节腔周围注射麻醉药物已经被证实为有效的辅助镇痛手段, 适用于初次 TJA 患者的多模式镇痛方案^[1-3]。虽然在 RCT 中注射药物的组合差异很大, 但是与患者自控镇痛^[4]及股神经阻滞^[5-7]相比, PAI 可以提供更好的镇痛效果, 并且在初次 TKA 后, 其效果与股-坐骨神经阻滞效果相当^[8]。Marques 等对 13 项例纳入接受初次 THA 患者的 RCT 进行了系统回顾, 发现接受局部麻醉药物浸润的患者术后 24 小时及 48 小时疼痛减轻更为明显^[1]。然而, 目前尚未有人研究过 TJA 翻修病例中 PAI 的镇痛效果及其对于 SSI/PJI 发生率的影响。

需要考虑的一个问题是: 是否应该在 PAI 时应用皮质类固醇类药物。关于 PAI 中包含皮质类固醇类药物是否能够改善镇痛效果, 现有的证据呈现相互矛盾的结果^[9-12]。此外, 考虑到皮质类固醇类药物的免疫调节特性, 理论上应用此种药物会增加感染的风险, 人们对此还有潜在的担忧^[13,14]。在涉及初次人工关节置换术的相关研究中, 没有发现 PAI 中含有皮质类固醇组的 SSI 发生率有显著升高。值得注意的是, 所有这些研究都是以疼痛作为主要的研究结果^[9,13,15,16], 因此, 这些研究的目的并不是确定皮质类固醇类药物对于低发生率并发症(诸如 SSI 或 PJI)的影响, 故而术中应用皮质类固醇类药物进行 PAI 的风险仍然是理论上的。

很遗憾的是, 并没有研究评估 PAI 对 TJA 翻修手术中 SSI/PJI 复发率的影响。由于 PAI 在初次置换时的患者中有助于镇痛, 因此可以推测在 TJA 翻修时其依然有效, 但尚未有文章可以证实该观点。在翻修时是否使用 PAI 可由外科医生自行决定, 但应注意应用皮质类固醇时其免疫调节相关风险可能大于其可能的优点。目前需要针对初次关节置换及翻修时 PAI 对于 SSI/PJI 发生率的深入影响的研究。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Marques EMR, Jones HE, Elvers KT, Pyke M, Blom AW, Beswick AD. Local anesthetic infiltration for peri-operative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analysis of short- and long-term effectiveness. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 220. doi: 10.1186/1471-2474-15-220.
- [2] Seanglelur A, Vanasbodekul P, Prapairakool S, Worathongchai S, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. The efficacy of local infiltration analgesia in the early postoperative period after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2016; 33: 816-831. doi: 10.1097/EJA.0000000000000516.
- [3] Vaishya R, Wani AM, Vijay V. Local infiltration analgesia reduces pain and hospital stay after primary TKA: randomized controlled double blind trial. *Acta Orthop Belg*. 2015; 81: 720-729.
- [4] Song MH, Kim BH, Ahn SJ, Yoo SH, Kang SW, Kim YJ, et al. Peri-articular injections of local anaesthesia can replace patient-controlled analgesia after total knee arthroplasty: a randomised controlled study. *Int Orthop*. 2016; 40: 295-299. doi: 10.1007/s00264-015-2940-2.
- [5] Ng FY, Ng JKF, Chiu KY, Yan CH, Chan CW. Multimodal periarticular injection vs. continuous femoral nerve block after total knee arthroplasty: a prospective, crossover, randomized clinical trial. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1234-1238. doi: 10.1016/j.arth.2011.12.021.
- [6] Nakagawa S, Arai Y, Inoue H, Kan H, Hino M, Ichimaru S, et al. Comparative effects of periarticular multimodal drug injection and single-shot femoral nerve block on pain following total knee arthroplasty and factors influencing their effectiveness. *Knee Surg Relat Res*. 2016; 28: 233-238. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.3.233.
- [7] Kurosaka K, Tsukada S, Seino D, Moroooka T, Nakayama H, Yoshiya S. Local infiltration analgesia versus continuous femoral nerve block in pain relief after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 913-917. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.030.
- [8] Amundson AW, Johnson RL, Abdel MP, Mantilla CB, Panchamia JK, Taunton MJ, et al. A three-arm randomized clinical trial comparing continuous femoral plus single-injection sciatic peripheral nerve blocks versus periarticular injection with ropivacaine or liposomal bupivacaine for patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2017; 126: 1139-1150. doi: 10.1097/ALN.0000000000001586.
- [9] Tsukada S, Wakui M, Hoshino A. The impact of including corticosteroid in a periarticular injection for pain control after total knee arthroplasty: a double-blind randomised controlled trial. *Bone Joint J*. 2016; 98-B: 194-200. doi: 10.1302/0301-620X.98B2.36596.
- [10] Sean VWT, Chin PL, Chia SL, Yang KY, Lo NN, Yeo SJ. Single-dose periarticular steroid infiltration for pain management in total knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomised controlled trial. *Singapore Med J*. 2011; 52: 19-23.
- [11] Ikeuchi M, Kamimoto Y, Izumi M, Fukunaga K, Aso K, Sugimura N, et al. Effects of dexamethasone on local infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014; 22: 1638-1643. doi: 10.1007/s00167-013-2367-5.
- [12] Chia SK, Wernecke GC, Harris IA, Bohm MT, Chen DB, Macdessi SJ. Periarticular steroid injection in total knee arthroplasty: a prospective, double blinded, randomized controlled trial. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 620-623. doi: 10.1016/j.arth.2012.07.034.
- [13] Christensen CP, Jacobs CA, Jennings HR. Effect of periarticular corticosteroid injections during total knee arthroplasty. A double-blind randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 2550-2555. doi: 10.2106/JBJS.H.01501.
- [14] Mills ES, Elman MB, Foran JRH. The risk of acute infection following intraarticular corticosteroid injection into a pre-existing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 216-219. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.029.
- [15] Zhao X, Qin J, Tan Y, Mohanan R, Hu D, Chen L. Efficacy of steroid addition to multimodal cocktail periarticular injection in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2015; 10: 75. doi: 10.1186/s13018-015-0214-8.
- [16] Tsukada S, Wakui M, Hoshino A. Pain control after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized controlled trial comparing periarticular injection and epidural analgesia. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 367-373. doi: 10.2106/JBJS.N.00373.

Carles Amat Mateu, Jiyong Chen, Samih Tarabichi

问题 5: 与单侧关节置换或分期的双侧关节置换相比, 同期双侧全髋关节或全膝关节置换术(simultaneous bilateral hip or knee arthroplasty, SBTHA 或 SBTKA)是否会增加 SSI/PJI 风险?

建议: 与单侧关节置换或分期双侧关节置换相比, SBTHA 或 SBTKA 不会增加 SSI/PJI 风险。

证据等级：中等。

代表投票：同意：79%；反对：15%；弃权：6%。绝对多数，强烈共识。

阐释

1971年 Jaffe 和 Charnley 报道了第一例 SBTHA^[1]，1976年 Ritter 和 Randolph^[2]第一次详细研究了术后功能恢复情况，从那以后人们一直在讨论双侧骨性关节炎患者同期双侧手术的利弊。

由于随机及前瞻性研究的样本效力不足，大部分对比同期双侧手术及分期手术感染率的研究为回顾性研究。这些研究存在选择偏倚、错分偏倚和(或)随访时间偏倚等。大样本量的分析研究可以对罕见的并发症(如感染)进行比较，但是这些比较的有效性未知^[3]。

关于同期双侧人工关节置换术后 PJI 可能性研究的综述，展现出互相矛盾的结果。近年来已有 3 项关于这方面的荟萃分析，其中 Hu 等^[4]和 Hussain 等^[5]对 SBTKA 与分期 BTKA 的结果进行了比较，发现两组感染率相似。其他研究没有发现同期双侧、单侧及分期双侧 TKA 术后感染率有明显差别^[6-15]。另一方面，Fu 等^[16]的一篇荟萃分析发现，SBTKA 术后感染率较低。类似地，Poultides 等^[17]发表了唯一一项专注于比较 SBTKA、分期 BTKA 或单侧 TKA 术后感染率的研究。他们观察到 SBTKA 后的总感染率(0.57%)低于分期 BTKA(1.39%)或单侧 TKA(1.1%)组。浅表感染率在同期双侧组中明显低于其他两组(同期：0.28%，分期：1.04%，单侧：0.87%； $P=0.003$)，但各组深部感染率相似(同期：0.32%，分期：0.35%，单侧：0.24%； $P=0.65$)。

Meehan 等^[18]使用了更复杂的流行病学方法，该方法旨在尽量减少大多数已发表研究中固有的选择偏倚。他们分析了美国福尼亚州出院患者数据库的数据，创建了一个意向性治疗队列，队列中的患者均为计划分次住院分期行 BTKA 的患者。研究中的重要发现是：SBTKA 明显降低了 PJI 的风险(OR 0.6, 95% CI 0.5~0.7; 未调整率时 SBTKA 组感染率为 8.7/1 000, 而分次住院分期 BTKA 组为 16.5/1 000)。

在一项回顾性研究中^[19]，与单侧相比，SBTKA 会增加浅部(6.0% vs. 0.7%； $P=0.003$)及深部感染率(3.5% vs. 0.7%； $P=0.02$)。该研究结果的可能原因是同期双侧手术相比于分期手术延长了手术时间、增加了失血量、增加了手术室的助手人数，以及在 BTKA 和 BTHA 期间更换器械但未进行再次铺单或刷手等，这些原因会增加患者的感染风险^[19,20]。Della Valle AG 等^[21]研究发现，在使用一套或两套手术器械进行同期双侧 THA 的患者中，深部或浅部感染率没有统计学意义上的差异，认为使用相同器械进行另一侧髋关节置换可能是安全的。

Shao 等^[22]进行了一项荟萃分析，其中有 4 项研究提供了有关感染并发症(包括深部和浅部感染)的数据，合并

数据显示，同期比分期 BTHA 的感染率更高(OR 2.17; 95% CI 1.27~3.71; $P=0.004$)。同样，Berend 等^[23]报道了 SBTHA 的 SSI 发生率为 1.8%，明显高于分期 BTHA。然而，Della Valle^[21]观察到使用相同侧卧位的 SBTHA 感染率为 0.1%。其他比较 SBTHA 和单侧 THA 的研究没有发现 SSI 发生率增加^[24-26]。文献中只有一项前瞻性随机对照研究^[27]比较了同期双侧和分期髋关节置换术后感染率，两组间没有显著差异。

众所周知，与单侧或分期双侧关节置换术相比，SBTJA 会增加失血量与输血的可能性^[8, 23-25, 27-36]。Pulido 等^[37]在一项采用多变量 logistic 回归分析的回顾性研究中发现，同期双侧手术(与单侧手术相比)的情况下，异体输血是初次关节置换术后 PJI 的独立预测因素。然而，关于异体输血与 PJI 风险之间关系的不同研究存在截然相反的结果^[38-41]。

在评估了所有已发表的文章后，我们认为，与单侧 TJA 或分期 BTJA 相比，在同一麻醉下同期行 BTJA 后的感染率不会明显增高。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献：

- [1] Jaffe WL, Charnley J. Bilateral Charnley low-friction arthroplasty as a single operative procedure. A report of fifty cases. *Bull Hosp Joint Dis.* 1971; 32: 198-214.
- [2] Ritter MA, Randolph JC. Bilateral total hip arthroplasty: a simultaneous procedure. *Acta Orthop Scand.* 1976; 47: 203-208.
- [3] Mehan JP, Blumenfeld TJ, White RH, Kim J, Sucher M. Risks and benefits of simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *JBJS Rev.* 2015; 3: 1-10.
- [4] Hu J, Liu Y, Lv Z, Li X, Qin X, Fan W. Mortality and morbidity associated with simultaneous bilateral or staged bilateral total knee arthroplasty: a metaanalysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131: 1291-128.
- [5] Hussain N, Chien T, Hussain F, Bookwala A, Simunovic N, Shetty V, et al. Simultaneous versus staged bilateral total knee arthroplasty: a meta-analysis evaluating mortality, peri-operative complications and infection rates. *HSS J.* 2013; 9: 50-59.
- [6] Cohen RG, Forrest CJ, Benjamin JB. Safety and efficacy of bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997; 12: 497-502.
- [7] Lane GJ, Hozack WJ, Shah S, Rothman RH, Booth RE, Eng K, et al. Simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty. Outcomes analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; 106-112.
- [8] Alfaró-Adrián J, Bayona F, Rech J a, Murray DW. One- or two-stage bilateral total hip replacement. *J Arthroplasty.* 1999; 14: 439-445.
- [9] Bullock DP, Sporer SM, Shirreffs TG. Comparison of simultaneous bilateral with unilateral total knee arthroplasty in terms of perioperative complications. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 1981-1986.
- [10] Ritter MA, Harty LD, Davis KE, Meding JB, Berend M. Simultaneous bilateral, staged bilateral, and unilateral total knee arthroplasty. A survival analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 1532-1537.
- [11] Kim YH, Choi YW, Kim JS. Simultaneous bilateral sequential total knee replacement is as safe as unilateral total knee replacement. *J Bone Jt Surg Br.* 2009; 91-B: 64-68.
- [12] Bini SA, Khatod M, Inacio MCS, Paxton EW. Same-day versus staged bilateral total knee arthroplasty poses no increase in complications in 6, 672 primary procedures. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 694-697.
- [13] Hart A, Antoniou J, Brin YS, Huk OL, Zukor DJ, Bergeron SG. Simultaneous bilateral versus unilateral total knee arthroplasty: a comparison of 30-day readmission rates and major complications. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 31-35.
- [14] Sheth DS, Cafri G, Paxton EW, Namba RS. Bilateral simultaneous vs. staged total knee arthroplasty: a comparison of complications and mortality. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 212-216.

- [15] Yoon HS, Han CD, Yang IH. Comparison of simultaneous bilateral and staged bilateral total knee arthroplasty in terms of perioperative complications. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 179-185.
- [16] Fu D, Li G, Chen K, Zeng H, Zhang X, Cai Z. Comparison of clinical outcome between simultaneous-bilateral and staged-bilateral total knee arthroplasty: a systematic review of retrospective studies. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1141-1147.
- [17] Poultsides LA, Memtsoudis SG, Vasilakakos T, Wanivenhaus F, Do HT, Finerty E, et al. Infection following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 92-95.
- [18] Meehan JP. A population-based comparison of the incidence of adverse outcomes after simultaneous-bilateral and staged-bilateral total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg*. 2011; 93: 2203.
- [19] Luscombe JC, Theivendran K, Abudu A, Carter SR. The relative safety of onestage bilateral total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2009; 33: 101-104.
- [20] Gradillas EL, Volz RG. Bilateral total knee replacement under one anesthetic. *Clin Orthop Relat Res*. 1979; 153-158.
- [21] Della Valle AG, Walter WL, Peterson MGE, Pellicci PM, Sculco TP, Salvati EA. Prevalence of infection in bilateral total hip arthroplasty: a comparison of single-stage 565 bilateral procedures performed with 1 or 2 sets of instruments. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 157-160.
- [22] Shao H, Chen CL, Maltenfort MG, Restrepo C, Rothman RH, Chen AF. Bilateral total hip arthroplasty: 1-stage or 2-stage? A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 689-695.
- [23] Berend KR, Lombardi A V., Adams JB. Simultaneous vs. staged cementless bilateral total hip arthroplasty. Perioperative risk comparison. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 111-115.
- [24] Parvizi J, Pour AE, Peak EL, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. One-stage bilateral total hip arthroplasty compared with unilateral total hip arthroplasty. A prospective study. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 26-31.
- [25] Salvati EA, Hughes P, Lachiewicz P. Bilateral total hip-replacement arthroplasty in one stage. *J Bone Joint Surg Am*. 1978; 60: 640-644.
- [26] Berend ME, Ritter MA, Hartly LD, Davis KE, Keating EM, Meding JB, et al. Simultaneous bilateral versus unilateral total hip arthroplasty: an outcomes analysis. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 421-426.
- [27] Bhan S, Pankaj A, Malhotra R. One- or two-stage bilateral total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88-B: 298-303.
- [28] Tsiridis E, Pavlou G, Charity J, Tsiridis E, Gie G, West R. The safety and efficacy of bilateral simultaneous total hip replacement: an analysis of 2063 cases. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90: 1005-1012.
- [29] Romagnoli S, Zacchetti S, Perazzo P, Verde F, Banfi G, Viganò M. Simultaneous bilateral total hip arthroplasties do not lead to higher complication or allogeneic transfusion rates compared to unilateral procedures. *Int Orthop*. 2013; 37: 2125-2130.
- [30] Swanson KC, Valle AG Della, Salvati EA, Sculco TP, Bottner F. Perioperative morbidity after single-stage bilateral total hip arthroplasty: a matched control study. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 140-145.
- [31] Jankiewicz JJ, Sculco TP, Ranawat CS, Behr C, Tarrentino S. One-stage versus 2-stage bilateral total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; 94-101.
- [32] Seol JH, Park KS, Yoon TR. Postoperative complications and cost-effectiveness of simultaneous and staged bilateral total hip arthroplasty using a modified minimally invasive two-incision technique. *Hip pelvis*. 2015; 27: 77-82.
- [33] Lombardi A, Mallory T, Fada R. Simultaneous bilateral total knee arthroplasties: who decides? *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 319-329.
- [34] Qi Y, Tie K, Wang H, Pan Z, Zhao X, Chen H, et al. Perioperative comparison of blood loss and complications between simultaneous bilateral and unilateral total knee arthroplasty for knee osteoarthritis. *Knee*. 2017; 24: 1422-1427.
- [35] Fabi DW, Mohan V, Goldstein WM, Dunn JH, Murphy BP. Unilateral vs. bilateral total knee arthroplasty. Risk factors increasing morbidity. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 668-673.
- [36] Memtsoudis SG, González Della Valle A, Besculides MC, Gaber L, Sculco TP. In-hospital complications and mortality of unilateral, bilateral, and revision TKA: based on an estimate of 4,159,661 discharges. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 2617-2627.
- [37] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710-1715.
- [38] Friedman R, Homering M, Holberg G, Berkowitz SD. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 272-278.
- [39] Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 189-192.
- [40] Hart A, Khalil JA, Carli A, Huk O, Zukor D, Antoniou J. Blood transfusion in primary total hip and knee arthroplasty. Incidence, risk factors, and thirtyday complication rates. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1945-1951.
- [41] Newman ET, Watters TS, Lewis JS, Jennings JM, Wellman SS, Attarian DE, et al. Impact of perioperative allogeneic and autologous blood transfusion on acute wound infection following total knee and total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 279-284.

1.7 假体因素

Paul Ducheyne, Nusret Köse, Sanjib Bhattacharyya

问题 1: 是否存在可以降低 TJA 术后 SSI/PJI 风险的假体材料?

建议: 有多种假体材料可用于减少 TJA 患者术后发生 SSI/PJI 的风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 49%; 反对: 30%; 弃权: 21%。未达成共识。

阐释

随着关节置换手术数量的急剧增加,置换手术失败的案例也随之增加,这已经引起了医学界的高度关注。由感染引起的手术失败造成了翻修手术数量的增多,甚至增加了病死率。生物材料相关的感染是现代骨科手术中可怕的并发症,会导致患者长时间的疼痛甚至关节功能的丧失。虽然在过去十年中,人们做出了大量努力,力图将感染的风险降至最低^[1],但骨科 SSI 仍在以令人担忧的数量持续出现。

此前,Gristina^[2]和 Costerton 等^[3]先前提出了“表面繁殖竞争”的概念。他们描述了一种现象:即内植物的最终命运是由宿主细胞和细菌细胞之间的竞争决定的,当细菌获胜时便会导致感染,而非组织整合。Gristina 也认识到假体周围组织中的细菌定植是感染的另一种可能机制^[2]。

在此,我们将会回顾通过改变生物材料表面理化性质以预防细菌黏附及随后的生物膜形成相关的研究。然而,我们将不仅仅探讨内植物表面的生物膜形成。实际上,关于如何处理 SSI 和 PJI,主要有三个流派。第一种:使内植物表面不利于细菌生长;但问题是此种方法不能处理 PJI

的组织。第二种：在内植物表面附加含有抗生素的涂层，但涂层的附着力和稳定性受到质疑。第三种：局部可生物降解的“内植物”释放抗生素。首先，我们将回顾每种方法的优点和局限性，总结后的讨论得出结论：没有理想的处理方法，可能需要联合采用多种处理方式。不言而喻，目前还没有达成共识。

内植物表面抗生素涂层

该方法会于内植物的表面覆盖不同的涂层，包括聚合物、陶瓷或金属氧化物薄膜，而这些涂层可以释放抗生素。其中的一些材料已经面世并有相关的临床资料。我们会先总结一下各种材料的基本概念，随后会以动物实验来阐释这些概念。

多聚庆大霉素(D,L-丙交酯)聚合物胫骨钉涂层·这是一种可以完全吸收的聚合物(D,L-丙交酯)，含有硫酸庆大霉素。该材料会于第一个小时内释放出40%的庆大霉素，48小时内释放出80%^[4]。

Fuchs等^[5]发表了一项涉及21例患者(13例男性，8例女性)的病例研究，其中19例患者完成6个月的随访。没有发现与内植物相关的感染，仅有一例患者出现了浅表切口愈合的问题。作者指出非扩髓胫骨髓内钉(unreamed tibial nail, UTN, PROtect[®])术后6个月均有良好的临床效果、实验室检查及影像学检查结果。

Metsmakers等^[6]报道了另一项前瞻性病例研究，他们在16名患者所使用的胫骨髓内钉(expert tibia nail, ETN, PROtect[™])上覆盖同样的多聚庆大霉素(D,L-丙交酯)涂层。作者研究了2012年1月~2013年9月期间使用该内植物治疗患者的疗效。治疗指征包括急性、Gustilo II~III级、经长期外固定后再髓内钉治疗的开放性或闭合性胫骨骨折以及需要平均3次手术干预的复杂胫骨骨折病例。此研究的结果指标是深部感染和骨折不愈合。作者指出在所研究的患者群体中，内置附有庆大霉素涂层的髓内钉后没有患者发生深部感染。

一次性抗菌涂层(disposable antibacterial coating, DAC)水凝胶·DAC水凝胶由透明质酸和聚乳酸组成。本身为粉末状，可在手术时与抗生素溶液混合形成水凝胶。文献数据表明所有类型的抗生素与DAC混合后，释放时间均不会超过96小时^[7]。

Malizos等^[8]报道了一项前瞻性随机对照研究。来自欧洲5个骨科中心的256例计划接受内固定手术的闭合性骨折患者被随机分配到含有抗生素的DAC组或无涂层的对照组。总计有253名患者获得随访记录，平均随访时间(18.1±4.5)个月(12~30个月)。在创口愈合、临床评分、实验室检查和影像学检查方面，未发现两组间有统计学差异。对照组出现6例(4.6%)SSI病例，而实验组无SSI病例($P<0.03$)。没有观察到与DAC水凝胶产品相关的局部或全身性的副作用，也没有发现其对骨折愈合有影响。

在另一项多中心、随机前瞻性研究中，来自欧洲6个

的骨科诊疗中心的380例计划进行THA($n=298$)或TKA($n=82$)置换患者被随机分配到DAC抗生素涂层组(治疗组)或非涂层组(对照组)，其中270例为初次关节置换，110例为翻修患者，这些患者均采用生物型或混合型假体^[9]，共373名患者获得随访资料，平均随访(14.5±5.5)个月(6~24个月)。总的来说，在创口愈合、实验室检查和影像学检查方面，未发现两组差异具有统计学意义。对照组出现11例(6%)早期SSI，实验组出现1例(0.6%)早期SSI患者($P=0.003$)。没有观察到与DAC水凝胶涂层相关的局部或全身副作用，也没有发现其对骨折愈合有影响。

银镀层的模块型通用肿瘤型假体与翻修系统(MUTARS[®])：肿瘤巨型关节假体与膝关节融合钉·10~15 μm厚的银(Ag)镀膜覆于MUTARS[®]肿瘤巨型假体表面。其银镀膜上再覆一层0.2 μm厚的金镀膜，以确保银离子的持续释放^[10]。Hardes等^[11]报道了一项涉及20例患有肱骨、股骨、胫骨肿瘤的前瞻性病例研究，并给予患者该种内植物治疗，平均银离子含量为0.91 g(0.33~2.89 g)。他们发现血液中银离子含量不超过56.4 ppb，可以认为该银离子含量是无毒的。此外，实验室数据显示肝肾功能未发生明显变化。尽管在两位患者中，由假体表面直接释放的银离子浓度高达1 626 ppb，但是假体周围的组织病理学检查并未发现异物肉芽肿或慢性炎症反应的征象。作者得出的结论是：镀银的肿瘤巨型假体可以释放银离子，且并未发现任何局部或全身性副作用。

在Hardes等^[10]的另一项研究中，对51例采用镀银肿瘤巨型假体治疗的骨肉瘤患者(股骨近端22例，胫骨近端29例)进行了为期5年的前瞻性研究，同时对感染治疗进行了评估。将其感染率与74例接受无涂层钛质(Ti)肿瘤巨型假体(股骨近端33例，胫骨近端41例)治疗的患者进行对比，发现镀银假体组感染率(5.9%)明显低于钛质假体组(17.6%)。钛质假体组有38.5%的患者最终因PJI而不得进行截肢手术，而镀银假体组则没有。本研究得出结论：使用镀银假体可以减少关节置换中期的感染率。此外，在治疗镀银假体发生的感染时，无须更为激进的治疗方式(如截肢)。

覆碘假体·该覆膜以聚维酮-碘电解质为原料合成，形成的黏性多孔阳极氧化物具有碘的抗菌特性^[12,13]。Shirai等^[13]发表了一项涉及222例患者的研究，这些患者因术后感染或一般状态较差易于感染而接受覆碘钛质假体的治疗。患者平均年龄49.4岁(5~85岁)，其中127例为男性，95例为女性。在158例被认为易于感染的患者中应用覆碘假体预防感染的发生。同时该假体也用于64例活动性感染患者的治疗。平均随访时间18.4个月(3~44个月)。在158例预防性治疗患者中有3例肿瘤患者发生急性感染，所有患者经积极治疗后均未移除假体而获得痊愈，而64例感染患者则全部治愈。有2例患者发生了非感染性的假体失败，并进行了翻修处理。在所有的髌关节和肿瘤假体周围都发现了良好的骨长入。1年后，外固定

针上的碘含量仍可保持在 20%~30%。

含羟基磷灰石的热喷涂氧化银涂层·该涂层是将氧化银与羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)粉末混合,通过乙炔喷枪热喷涂制备。在置入 24 小时内该涂层银离子释放速率很高,之后会有所降低。在试验过程中,银离子含量在 168 小时达到 373 ppb^[14]。正常血银浓度应低于 10 ppb^[15]。当血液银离子浓度达到 300 ppb 时会出现诸如银质沉着病、白细胞减少症、肝肾损害等毒副作用^[14, 16-18]。有关银离子的细胞毒性, Yamamoto 等发现小鼠成纤维细胞 L929 的银离子半最大抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)为 458.6 ppb。此外,利用硝酸银进行细胞毒性试验,小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 的 IC₅₀ 为 298.9 ppb^[19]。最近 Eto 等^[20]发表了第一篇关于该涂层内植物的临床研究。他们制备了一种覆有该涂层(Ag-HA)的 THA 假体。在该研究中,单只假体中银离子含量最高可达 2.9 mg,在该前瞻性干预研究中,20 例患者采用该种假体行 THA。术后 2 周血液银离子含量达到峰值,随后逐渐下降。术后随访血液银离子浓度最高为 6.0 ng/mL,处于正常范围。应用该种 Ag-HA 涂层假体进行 THA 术后,所有患者的 Harris 髌关节评分均有所提高,且患者日常生活活动有明显改善。影像学检查并未发现内植物失败的情况。在所有病例中均未出现与银离子有关的不良反应,也没有观察到银质沉着病的情况,术后未发生感染。作者得出结论:Ag-HA 涂层内植物显著改善了日常生活活动,也不会引起人体中由银产生的任何不良反应。Ag-HA 涂层有望减少术后感染,改善关节置换患者术后的生活质量,从而获得更好的临床效果。

通过对上述临床研究的分析可以得出如下结论:需要更多的前瞻性随机对照试验来研究涂层假体与非涂层假体间术后感染率的差别。

下面介绍其他有望应用到临床的涂层方法,即在内植物上使用抗菌药物释放材料。

尚在实验中的涂层·目前大多数涂层假体均会在最初的 48 小时内以很快的速度释放出大部分的抗生素,之后很长时间抗生素释放量会低于抑菌浓度。目前需要一种可以长时间释放出高于 MIC 抗生素的涂层。由此, Ducheyne 等研制了溶胶-凝胶二氧化硅抗生素(万古霉素、三氯生)涂层,该涂层可以持续释放出超过 MIC 的抗生素超过 4 周。对大鼠、兔子和绵羊的体内外研究取得了良好的效果。体外研究表明,薄而可吸收的控释抗生素溶胶-凝胶薄膜可用于钛合金假体。通过多涂层技术可以实现长期抗生素的释放。释放浓度超过了万古霉素抗金黄色葡萄球菌的 MIC^[21, 22]。使用相同的涂层材料进行的体内研究发现,钛合金棒上的万古霉素的溶胶-凝胶薄膜可以成功治疗动物骨髓炎模型体内的细菌感染。影像学上,虽然对照侧显示广泛的骨溶解,包括脓肿和广泛的骨膜反应,而覆有万古霉素溶胶凝胶薄膜的实验侧则少有感染迹象。显微 CT 分析证实了影像学结果,证实了含万古霉素

的溶胶-凝胶薄膜对骨密质的保护作用,减少了骨吸收及骨重塑^[23]。Qu 等另一项研究证明了三氯生(2,4,4'-三氯-2'-羟基二苯醚)(一种抗菌剂),可以成功地与沉积在经皮克氏针上的微米薄层溶胶-凝胶膜整合。溶胶-凝胶薄膜在体外连续释放三氯生的时间超过 8 周(最长测量时间点)。在兔胫骨远端经皮置入克氏针时,在覆有微米薄层溶胶-凝胶/三氯生薄膜的克氏针周围未发现感染迹象。愈合进展正常,骨组织正常生长,未发现上皮细胞浸润。相比之下,未涂层经皮克氏针的对照组结果相反,观察到有明显的感染迹象和上皮细胞浸润。

另一种增加抗生素释放量的方法是将不同的可降解聚合物组合成多层结构。该方法还可以联合应用多种抗生素,并可以调整各抗生素的释放曲线^[24],此外可降解表面也可以具有抗菌性^[25]。Shukla 等介绍了另一种获得多层结构的方法,采用喷涂法配置了 2-葡聚糖硫酸盐/万古霉素/葡聚糖硫酸盐的四层结构^[26]。该方法可以将释放时间延长到 100 小时。

该方法的一个主要问题是薄膜的机械稳定性以及它与内植物表面的黏性。在大多数情况下,假体的压配过程会损坏薄膜。另一个问题是如何长时间释放抗生素。

内植物表面的化学改良

该方法包括通过化学键直接将抗生素结合至假体表面。这种方法也被称为“接触杀伤”法,其原理是抑制假体表面细菌的生长。其中一种方法是将抗生素固定在内植物表面。目前的抗生素结合研究主要集中在万古霉素方面,因为万古霉素被认为是治疗多重耐药菌感染的终极手段^[27]。由于万古霉素的作用机制需要穿透细胞壁,所以通常以有一定活动度的间隔器结合万古霉素,以利于其穿透细胞壁。Jose 等将双氨基乙氧基乙酸酯结合位点与 3-氨基丙基三乙氧基硅烷结合并覆于钛表面,此方法的万古霉素分布间距可以达到 4 nm^[28]。但是该涂层可能容易定植革兰阴性菌(如大肠埃希菌)。因此,如果为了防止各种细菌造成的感染(包括革兰阳性菌和革兰阴性菌),万古霉素本身可能是无效的。所以,理想的钛质假体的结构应该可以抗多种细菌感染。

最近, Gerits 等^[29]将一种新的抗菌化合物 n-烷基化 3,6-二卤代咪唑 1-(仲丁氨基)-3-(3,6-二氯-9H-咪唑-9-基)丙二醇(SPI031)共价连接到钛表面。该物质在体内外均有很好的抗菌作用,且不会影响与骨整合和骨修复有关的细胞黏附或增殖。He 等^[30]通过邻苯二酚将头孢噻肟钠固定于多聚多巴胺包被的钛上。体外实验表明,复合抗生素的钛假体表现出良好的生物相容性和良好的血液相容性。此外,复合抗生素的钛假体可以有效防止大肠埃希菌(革兰阴性菌)和变形链球菌(革兰阳性菌)的黏附与增殖。

抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP)是宿主防御肽,该多肽在多种生物的先天性免疫应答方面起作用。该多

肽具有显著的抗细菌、抗真菌、抗寄生虫和抗病毒活性^[31-33]。将 hLfl-11 肽共价固定于钛表面可以降低细菌的黏附与生物薄膜的形成^[34,35]。KR-12(一种小肽,来源于人体组织蛋白酶抑制素 LL 蛋白的 18-29 残基)是一种具有抗菌能力并能在高浓度下促进人骨髓间充质干细胞增殖的多肽。与钛结合后,该多肽可以明显抑制细菌的繁殖,同时可以促进人骨髓间充质干细胞的成骨分化^[36,37]。

壳聚糖(chitosan,CS)也被覆于假体表面以提高成骨细胞的作用及其抗菌能力。将壳聚糖共价结合于钛表面可以增加细菌对抗生素的敏感性,限制细菌向内侵染成骨细胞,防止植入物相关感染^[38]。以壳聚糖月桂酸为原料改良的钛质假体既增强了成骨细胞的功能又减少了细菌黏附^[39]。然而,CS 薄膜表层与蛋白质之间的相互作用会导致 CS 丧失其抗菌作用^[40,41]。

在内植物周围使用控释材料

该方法将抗菌材料(可吸收的或不可吸收)置于内植物周围,以提高局部抗生素的浓度。

人们对可以提供局部抗生素治疗的产品越来越感兴趣。原理上,局部使用抗生素无论在治疗方面还是在预防性使用方面均有优势。Buchholz 等首先普及了载抗生素 PMMA 骨水泥用于 TJA 局部预防性抗生素使用的方法^[42]。临床研究表明,ALBC 与全身抗生素联合使用时,可降低骨水泥型 THA 后深部感染率,及被认为是“无菌性”松动导致的翻修率^[43]。该方法不仅经济而且有效,尤其是在高危患者的 TJA 手术中尤为如此^[44,45]。然而,从 PMMA 链珠中释放出的抗生素的药代动力学特性并不理想。体外药代动力学和动物体内的研究证实了局部抗生素浓度在第一天达到高峰,随后成指数级下降,这种现象称为“初始爆发”释放。如此,该种 ALBC 不能维持 2~3 个星期的有效抗生素浓度^[46,47],第二个主要缺点是需要第二次手术移除骨水泥。实际上如果链珠留在体内太长时间,将会很难取出。第三个缺点是在第一天的“初始爆发”释放后,局部抗生素浓度很低,通常会很明显低于 MIC。长时间局部低浓度的抗生素可能会加重细菌的耐药性^[48,49]。

由于 PMMA 是一种不可吸收的抗生素载体,许多可吸收材料已被用于在假体周围释放抗生素。

由于其生物相容性好、成本较低及易于获得等特性,已有许多研究应用胶原蛋白作为抗生素载体^[50,51]。市面上出售的产品主要是含有抗生素的胶原纤维织物,这些胶原蛋白源于牛或马的皮肤或肌腱。人们认为胶原纤维具有止血的作用^[52]。大多数市面上销售的产品都含有庆大霉素,且在前几天内释放抗生素较快。体外研究显示,在最初的 1.5 小时内胶原蛋白可以释放超过 95% 的庆大霉素^[53]。

硫酸钙已广泛用于填补骨缺损。不同类型的抗生素(如万古霉素、庆大霉素、妥布霉素和达托霉素)都可以加入

硫酸钙中以局部释放抗生素^[54]。硫酸钙在最初的 24 小时内的初始爆发释放很高,可释放 45%~80% 的抗生素^[55]。

磷酸钙是一种广泛应用的具有骨传导、骨生物活性的材料,且组织相容性较高,通常以可注射骨水泥或颗粒的形式应用于临床。可以在手术室中将抗生素与磷酸钙混合,也可以将骨水泥链珠浸泡于抗生素中。一项有关市售骨水泥抗生素体外释放的研究表明,骨水泥形态及链珠形态的初始爆发释放率分别为 36%~85% 和 30%~62%。释放时间从 1 周到 2 周不等^[56]。

局部应用抗生素是很具吸引力的方法,在骨相关或内植物相关感染的治疗方面,该方法有望成为主要的手段。可吸收材料携带抗生素连同抗生素结合假体是一种很有前景的方法。但是还需要更多的研究将一种可行的产品推向市场。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Cats-Baril W, Gehrke T, Huff K, Kendoff D, Maltenfort M, Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection; description of the consensus process. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 4065-4075. doi: 10.1007/s11999-013-3329-4.
- [2] Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants; a race for the surface. *Med Prog Technol.* 1988; 14: 205-224.
- [3] Costerton W, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1466-1477. doi: 10.1172/JCI20365.
- [4] Schmidmaier G, Wildemann B, Stemberger A, Haas NP, Raschke M. Biodegradable poly (D, L-lactide) coating of implants for continuous release of growth factors. *J Biomed Mater Res.* 2001; 58: 449-455.
- [5] Fuchs T, Stange R, Schmidmaier G, Raschke MJ. The use of gentamicin-coated nails in the tibia; preliminary results of a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131: 1419-1425. doi: 10.1007/s00402-011-1321-6.
- [6] Metsemakers WJ, Reul M, Nijs S. The use of gentamicin-coated nails in complex open tibia fracture and revision cases; a retrospective analysis of a single centre case series and review of the literature. *Injury.* 2015; 46: 2433-2437. doi: 10.1016/j.injury.2015.09.028.
- [7] Drago L, Boot W, Dimas K, Malizos K, Häscher GM, Stuyck J, et al. Does implant coating with antibiotic-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3311-3323. doi: 10.1007/s11999-014-3558-1.
- [8] Malizos K, Blauth M, Danita A, Capuano N, Mezzoprete R, Logoluso N, et al. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce postsurgical infection after internal osteosynthesis; a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol.* 2017; 18: 159-169. doi: 10.1007/s10195-017-0442-2.
- [9] Romanò CL, Malizos K, Capuano N, Mezzoprete R, D'Arienzo M, Van Der Straeten C, et al. Does an antibiotic-loaded hydrogel coating reduce early post-surgical infection after joint arthroplasty? *J Bone Joint Infect.* 2016; 1: 34-41. doi: 10.7150/jbji.15986.
- [10] Harges J, von Eiff C, Streitberger A, Balke M, Budny T, Henrichs MP, et al. Reduction of periprosthetic infection with silver-coated megaprotheses in patients with bone sarcoma. *J Surg Oncol.* 2010; 101: 389-395. doi: 10.1002/jso.21498.
- [11] Harges J, Ahrens H, Gebert C, Streitberger A, Buerger H, Erren M, et al. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials.* 2007; 28: 2869-2875. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.02.033.
- [12] Kazuaki H, Matsufumi T, Masatsugu M, Koichi S, Masanori H, Yoshitomo T, et al. Antimicrobial characteristics of anodic oxidation coating of aluminum impregnated with iodine compound. *Inorganic Materials.* 1999; 6: 457-462.
- [13] Shirai T, Tsuchiya H, Nishida H, Yamamoto N, Watanabe K, Nakase J, et al. Antimicrobial megaprotheses supported with iodine. *J Biomater Appl.* 2014; 29: 617-623. doi: 10.1177/0885328214539365.
- [14] Noda I, Miyaji F, Ando Y, Miyamoto H, Shimazaki T, Yonekura Y, et al. Development of novel thermal sprayed antibacterial coating and evaluation of release properties of silver ions. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2009; 89: 456-465. doi: 10.1002/jbm.b.31235.
- [15] Perrelli G, Piolatto G. Tentative reference values for gold, silver and platinum: literature data analysis. *Sci Total Environ.* 1992; 120: 93-

- 96.
- [16] Brutel A de la R, Dossche KM, Birnbaum DE, Hacker R. First clinical experience with a mechanical valve with silver coating. *J Heart Valve Dis.* 2000; 9: 123-129; discussion 129-30.
- [17] Tweden KS, Cameron JD, Razzouk AJ, Holmberg WR, Kelly SJ. Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves. *J Heart Valve Dis.* 1997; 6: 553-561.
- [18] Wan AT, Conyers RA, Coombs CJ, Masterton JP. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clin Chem.* 1991; 37: 1683-1687.
- [19] Yamamoto A, Honma R, Sumita M. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *J Biomed Mater Res.* 1998; 39: 331-340.
- [20] Eto S, Kawano S, Someya S, Miyamoto H, Sonohata M, Mawatari M. First clinical experience with thermal-sprayed silver oxide-containing hydroxyapatite coating implant. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1498-1503. doi: 10.1016/j.arth.2015.12.034.
- [21] Radin S, Ducheyne P. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on titanium alloy fracture plate material. *Biomaterials.* 2007; 28: 1721-1729. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.035.
- [22] Bhattacharyya S, Agrawal A, Knabe C, Ducheyne P. Sol-gel silica controlled release thin films for the inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomaterials.* 2014; 35: 509-517. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.073.
- [23] Adams CS, Antoci V, Harrison G, Patal P, Freeman TA, Shapiro IM, et al. Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on implant surfaces successfully controls osteomyelitis. *J Orthop Res.* 2009; 27: 701-709. doi: 10.1002/jor.20815.
- [24] Guillaume O, Garric X, Lavigne JP, Van Den Berghe H, Coudane J. Multilayer, degradable coating as a carrier for the sustained release of antibiotics: preparation and antimicrobial efficacy in vitro. *J Control Release.* 2012; 162: 492-501. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.08.003.
- [25] Daghighi S, Sjollem J, van der Mei HC, Busscher HJ, Rochford ETJ. Infection resistance of degradable versus non-degradable biomaterials: an assessment of the potential mechanisms. *Biomaterials.* 2013; 34: 8013-8017. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.044.
- [26] Shukla A, Fang JC, Puranam S, Hammond PT. Release of vancomycin from multilayer coated absorbent gelatin sponges. *J Control Release.* 2012; 157: 64-71. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.062.
- [27] Hickok NJ, Shapiro IM. Immobilized antibiotics to prevent orthopaedic implant infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64: 1165-1176. doi: 10.1016/j.addr.2012.03.015.
- [28] Jose B, Antoci V, Zeiger AR, Wickstrom E, Hickok NJ. Vancomycin covalently bonded to titanium beads kills *Staphylococcus aureus*. *Chem Biol.* 2005; 12: 1041-1048. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.06.013.
- [29] Gerits E, Kuchariková S, Van Dijck P, Erdtmann M, Krona A, Lövenklev M, et al. Antibacterial activity of a new broad-spectrum antibiotic covalently bound to titanium surfaces. *J Orthop Res.* 2016; 34: 2191-2198. doi: 10.1002/jor.23238.
- [30] He S, Zhou P, Wang L, Xiong X, Zhang Y, Deng Y, et al. Antibiotic-decorated titanium with enhanced antibacterial activity through adhesive polydopamine for dental/bone implant. *J R Soc Interface.* 2014; 11. doi: 10.1098/rsif.2014.0169.
- [31] Costa F, Carvalho IF, Montelaro RC, Gomes P, Martins MCL. Covalent immobilization of antimicrobial peptides (AMPs) onto biomaterial surfaces. *Acta Biomater.* 2011; 7: 1431-1440. doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.005.
- [32] Lakshmaiah Narayana J, Chen JY. Antimicrobial peptides: possible anti-infective agents. *Peptides.* 2015; 72: 88-94. doi: 10.1016/j.peptides.2015.05.012.
- [33] Onaizi SA, Leong SSJ. Tethering antimicrobial peptides: current status and potential challenges. *Biotechnol Adv.* 2011; 29: 67-74. doi: 10.1016/j.biotechadv.2010.08.012.
- [34] Godoy-Gallardo M, Mas-Moruno C, Fernández-Calderón MC, Pérez-Giraldo C, Manero JM, Albericio F, et al. Covalent immobilization of hLF1-11 peptide on a titanium surface reduces bacterial adhesion and biofilm formation. *Acta Biomater.* 2014; 10: 3522-3534. doi: 10.1016/j.actbio.2014.03.026.
- [35] Costa F, Maia S, Gomes J, Gomes P, Martins MCL. Characterization of hLF1-11 immobilization onto chitosan ultrathin films, and its effects on antimicrobial activity. *Acta Biomater.* 2014; 10: 3513-3521. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.028.
- [36] Nie B, Ao H, Chen C, Xie K, Zhou J, Long T, et al. Covalent immobilization of KR-12 peptide onto a titanium surface for decreasing infection and promoting osteogenic differentiation. *RSC Adv* 2016; 6: 46733-46743. doi: 10.1039/C6RA06778F.
- [37] Jacob B, Park I-S, Bang JK, Shin SY, Short KR-12 analogs designed from human cathelicidin LL-37 possessing both antimicrobial and antiendotoxic activities without mammalian cell toxicity. *J Pept Sci.* 2013; 19: 700-707. doi: 10.1002/psc.2552.
- [38] Ghimire N, Luo J, Tang R, Sun Y, Deng Y. Novel anti-infective activities of chitosan immobilized titanium surface with enhanced osteogenic properties. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014; 122: 126-133. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.06.060.
- [39] Zhao L, Hu Y, Xu D, Cai K. Surface functionalization of titanium substrates with chitosan-lauric acid conjugate to enhance osteoblast functions and inhibit bacteria adhesion. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014; 119: 115-125. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.05.002.
- [40] Hoven VP, Tangpasuthadol V, Angkitpaiboon Y, Vallapa N, Kiatkamjornwong S. Surface-charged chitosan: preparation and protein adsorption. *Carbohydr Polym.* 2007; 1: 44-53. doi: 10.1016/j.carbpol.2006.07.008.
- [41] Benesch J, Tengvall P. Blood protein adsorption onto chitosan. *Biomaterials.* 2002; 23: 2561-2568.
- [42] Buchholz HW, Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.* 1970; 41: 511-515.
- [43] Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand.* 2003; 74: 644-651. doi: 10.1080/00016470310018135.
- [44] Gutowski CJ, Zmistowski BM, Clyde CT, Parvizi J. The economics of using prophylactic antibiotic-loaded bone cement in total knee replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 65-69. doi: 10.1302/0301-620X.96B1.31428.
- [45] Dunbar MJ. Antibiotic bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics.* 2009; 32. doi: 10.3928/01477447-20090728-20.
- [46] Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res.* 1992; 244-252.
- [47] Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 415-418.
- [48] van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. *Staphylococcus aureus* biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials.* 2001; 22: 1607-1611. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00313-6.
- [49] Neut D, Hendriks JGE, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and slime excretion on antibiotic-loaded bone cement. *Acta Orthop.* 2005; 76: 109-114. doi: 10.1080/00016470510030427.
- [50] Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J Control Release.* 2008; 130: 202-215. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.05.020.
- [51] Alt V, Franke J, Schnettler R. Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections. *Tech Orthop.* 2015; 30: 230-235. doi: info:doi/10.1097/BTO.0000000000000153.
- [52] Kluin OS, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Biodegradable vs. nonbiodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10: 341-351. doi: 10.1517/17425247.2013.751371.
- [53] Sørensen TS, Sørensen Ilan I, Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge; in vitro comparison with plastic beads. *Acta Orthopaedica Scandinavica.* 1990; 61: 353-356. doi: 10.3109/17453679008993535.
- [54] Wichelhaus TA, Dingeldein E, Rauschmann M, Kluge S, Dieterich R, Schäfer V, et al. Elution characteristics of vancomycin, teicoplanin, gentamicin and clindamycin from calcium sulphate beads. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48: 117-119.
- [55] El-Husseiny M, Patel S, MacFarlane RJ, Haddad FS. Biodegradable antibiotic delivery systems. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 151-157. doi: 10.1302/0301-620X.93B2.24933.
- [56] Stallmann HP, Faber C, Bronckers AL, Nieuw Amerongen AV, Wuisman PI. In vitro gentamicin release from commercially available calcium-phosphate bone substitutes influence of carrier type on duration of the release profile. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006; 7: 18. doi: 10.1186/1471-2474-7-18.

Mei Lee, Philip Mitchell, Craig A. Aboltins, Chen-Ta Wu, David Turner

问题 2: 关节假体部件的固定方式是否会影响到 SSI/PJI 发生率?

建议: 假体不同的固定方式在 THA 或 TKA 后 SSI/PJI 的发生率上无明显差异。

证据等级：中等。

代表投票：同意：93%；反对：5%；弃权：2%。绝对多数，强烈共识。

阐释

关节置换术的固定方式会影响术后功能恢复情况并可能会影响 SSI/PJI 的发生率，也因此受到了广泛的关注。以下是初次髋关节和膝关节置换不同固定方式相关文章的概要。

骨水泥型、非骨水泥型及混合型初次 THA

一些随机对照研究比较了骨水泥型和非骨水泥型 THA 的手术结果。然而，由于 SSI/PJI 发生率较低，加之队列中受试者较少，大多数的研究并不能得出不同固定类型 PJI 发生率不同的结论。比较骨水泥和非骨水泥型 THA 的 RCT 中，并未发现不同固定类型 PJI 发生率有统计学差异^[1-6]。

由于 PJI 的发生率较低，早期的荟萃分析未能发现不同固定类型间 PJI 发生率有统计学差异^[7]。然而，最近的一篇涉及 8 项临床研究（2 项 RCT 研究和 6 项观察性研究）的荟萃分析显示：骨水泥组 PJI 的发生率为 0.5%（310/67 531），非骨水泥组为 0.3%（47/16 669）（ $P=0.008$ ）^[8]。THA 中使用骨水泥会增加罹患 PJI 的风险（OR 1.53；95%CI 1.12~2.10， $P=0.008$ ）。可能的原因是手术时间较长及两组患者的人口统计学差异。然而，由于纳入的 8 项研究中有 5 项没有明确说明他们是否使用了含有抗生素的骨水泥，因此作者不能说明骨水泥类型对于 PJI 风险的影响。

Phedy 等最近发表了一篇涉及 27 项研究的荟萃分析，该分析试图研究骨水泥型及非骨水泥型假体何种固定方式 PJI 的发生率更高。根据他们使用的标准，他们发现目前的证据质量不足，很难得出确定的结论^[9]。

登记数据。基于大规模人群研究的数据表明，由 PJI 导致的翻修率在骨水泥和非骨水泥两种固定方式中大致相等。

北欧关节置换登记协会回顾了 1995~2010 年间的患者数据，发现如果采用 ALBC，则骨水泥型及非骨水泥型 THA 的感染率无统计学差异（使用非抗生素骨水泥的 THA 相对风险为 1.5）^[10]。另一项研究选择了 4 个北欧国家（丹麦、芬兰、挪威和瑞典）于北欧关节置换登记协会登记的资料，发现 3 种固定方式 PJI 的发生率近似^[11]。采用多变量 Cox 分析，发现无抗生素的骨水泥型和混合型是感染的危险因素。1992~2007 年间于瑞典髋关节置换术登记处（Swedish Hip Arthroplasty Registry, SHAR）登记的数据表明，非骨水泥型 THA 与 ALBC 型 THA 相比，感染翻修率并未增高^[12]。另一项芬兰关节置换登记中心的研究发现，3 种固定方式的早期感染翻修率没有统计学差异^[13]。在评估骨水泥型及非骨水泥型 THA 的

次翻修率时，丹麦髋关节置换登记中心也得到了类似的结果，但确实发现初次非骨水泥型 THA 有较高的感染率^[14]。

与其他登记中心不同，新西兰关节登记中心在回顾 1990~2006 年间数据时发现：初次 THA 时，与非骨水泥组（0.22%）的相比，骨水泥组（0.36%）和混合组（0.32%）的感染翻修率明显更高^[15]。重要的是，这一时期新西兰很少使用 ALBC，有 64% 感染翻修的患者初次手术时未使用 ALBC。另一项涉及 1987~2007 年间初次 THA 的研究发现：2003~2007 年间非骨水泥 THA 组深部感染翻修率明显上升，比 1987~1992 年间非骨水泥 THA 相比升高了 5 倍（95%CI 2.6~11）^[16]。作者认为，非骨水泥的 THA 比 ALBC 型 THA 更容易发生深部感染。

另一项来自挪威 3 个健康登记中心的研究比较了 SSI 的发生率和由 PJI 导致翻修的风险^[17]。2005~2009 年间，SSI 的发生率约为 3%（167/5 540），未受到骨水泥或非骨水泥固定方式的影响。在因 PJI 翻修方面，非骨水泥型 THA 比骨水泥型 THA 具有更高的校正风险（RR 1.5，95%CI 1.0~2.2， $P=0.03$ ）。混合固定型与骨水泥型因 PJI 翻修率没有明显差异（RR 1.1，95%CI 1.6~0.7， $P=0.7$ ）。

丹麦髋关节置换登记中心发现未添加 ALBC 型 THA 患者（RR 1.41，95%CI 1.01~1.96）及混合型 THA（RR 1.53，95%CI 1.19~1.96）相对植入非骨水泥型的患者来说，感染风险更高^[18]。然而，同一组研究人员在研究了 55 岁以下初次 THA 患者后得出了相反的结论：非骨水泥型和混合型 THA 比骨水泥型 THA 有更多的脱位、假体周围骨折和感染相关的早期翻修^[19]。

挪威关节置换登记中心的另一项研究也发现，不含抗生素的普通骨水泥型 THA 患者 PJI 的风险更高^[20]。该研究直接对比了非骨水泥型 THA 与抗生素及非抗生素骨水泥型 THA 因感染翻修率之间的差异，结果表明非骨水泥型及 ALBC 型 THA 感染翻修率相同，但普通骨水泥型 THA 感染翻修率更高。作者认为，使用骨水泥可能会通过直接的毒性作用或由聚合过程中产生的热量引起骨坏死。死骨易于细菌生长，但可以在骨水泥中加入抗生素以抑制其生长。

骨水泥型和非骨水泥型 TKA

虽然有几篇已发表的 RCT 和系统综述比较了骨水泥型与非骨水泥型 TKA 假体的生存率，但很少有文献将 PJI 作为主要终点。2012 年的一篇 Cochrane 系统评价对比了 TKA 不同的假体固定方式，但是由于纳入研究的数据结果表述方式不一，未能得出有关浅部或深部感染率相关的结论^[21]。同样的，各种回顾性研究和 RCT 均未显示

两种固定方法在 PJI 发生率上有显著差异^[22-26]。然而,就像 THA 假体固定方式的研究一样,他们的纳入标准很低,没有足够的效力评估 PJI 发生率的差异。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Angadi DS, Brown S, Crawford EJ. Cemented polyethylene and cementless porous-coated acetabular components have similar outcomes at a mean of seven years after total hip replacement; a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 1604-1610.
- [2] Corten K, Bourne RB, Charron KD, Au K, Rorabeck CH. What works best, a cemented or cementless primary total hip arthroplasty? Minimum 17-year followup of a randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 209-217.
- [3] Corten K, Bourne RB, Charron KD, Au K, Rorabeck CH. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement; a randomized trial. A concise follow-up, at twenty years, of previous reports. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 1335-1338.
- [4] Laupacis A, Bourne R, Rorabeck C, Feeny D, Tugwell P, Wong C. Comparison of total hip arthroplasty performed with and without cement; a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A: 1823-1828.
- [5] Rorabeck CH, Bourne RB, Laupacis A, Feeny D, Wong C, Tugwell P, et al. A double-blind study of 250 cases comparing cemented with cementless total hip arthroplasty. Cost-effectiveness and its impact on health-related quality of life. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 156-164.
- [6] Wykman A, Olsson E, Axedorph G, Goldie I. Total hip arthroplasty. A comparison between cemented and press-fit noncemented fixation. *J Arthroplasty.* 1991; 6: 19-29.
- [7] Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O'Byrne JM. Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthop Rev (Pavia).* 2013; 5: e8.
- [8] Yoon BH, Ha YC, Lee YK, Koo KH. Postoperative deep infection after cemented versus cementless total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1823-1827.
- [9] Phedy P, Ismail HD, Hoo C, Djaja YP. Total hip replacement: a meta-analysis to evaluate survival of cemented, cementless and hybrid implants. *World J Orthop.* 2017; 8: 192-207.
- [10] Schrama JC, Fenstad AM, Dale H, Havelin L, Hallan G, Overgaard S, et al. Increased risk of revision for infection in rheumatoid arthritis patients with total hip replacements. *Acta Orthop.* 2015; 86: 469-476.
- [11] Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2012; 83: 449-458.
- [12] Hailer NP, Garellick G, Karrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2010; 81: 34-41.
- [13] Jameson SS, Jensen CD, Elson DW, Johnson A, Nachtsheim C, Rangan A, et al. Cemented versus cementless hemiarthroplasty for intracapsular neck of femur fracture — a comparison of 60, 848 matched patients using national data. *Injury.* 2013; 44: 730-734.
- [14] Gromov K, Pedersen AB, Overgaard S, Gebuhr P, Malchau H, Troelsen A. Do rerevision rates differ after first-time revision of primary THA with a cemented and cementless femoral component? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3391-3398.
- [15] Hooper GJ, Rothwell AG, Stringer M, Frampton C. Revision following cemented and uncemented primary total hip replacement; a sevenyear analysis from the New Zealand Joint Registry. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91: 451-458.
- [16] Dale H, Hallan G, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2009; 80: 639-645.
- [17] Dale H, Skramm I, Lower HL, Eriksen HM, Espehaug B, Furnes O, et al. Infection after primary hip arthroplasty; a comparison of 3 Norwegian health registers. *Acta Orthop.* 2011; 82: 646-654.
- [18] Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A populationbased study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. *Acta Orthop.* 2010; 81: 542-547.
- [19] Pedersen AB, Mehnert F, Havelin LI, Furnes O, Herberts P, Karrholm J, et al. Association between fixation technique and revision risk in total hip arthroplasty patients younger than 55 years of age. Results from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22: 659-667.
- [20] Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2006; 77: 351-358.
- [21] Nakama GY, Peccin MS, Almeida GJ, Lira Neto Ode A, Queiroz AA, Navarro RD. Cemented, cementless or hybrid fixation options in total knee arthroplasty for osteoarthritis and other non-traumatic diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD006193.
- [22] Babsby DT, Issa K, Smith LS, Elmallah RK, Mast LE, Harwin SF, et al. Cemented vs. Cementless total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1727-1731.
- [23] Khaw FM, Kirk LM, Morris RW, Gregg PJ. A randomised, controlled trial of cemented versus cementless press-fit condylar total knee replacement. Ten-year survival analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84: 658-666.
- [24] Kim YH, Park JW, Lim HM, Park ES. Cementless and cemented total knee arthroplasty in patients younger than fifty five years. Which is better? *Int Orthop.* 2014; 38: 297-303.
- [25] Park JW, Kim YH. Simultaneous cemented and cementless total knee replacement in the same patients; a prospective comparison of long-term outcomes using an identical design of NexGen prosthesis. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 1479-1486.
- [26] Prudhon JL, Verdier R. Cemented or cementless total knee arthroplasty? Comparative results of 200 cases at a minimum follow-up of 11 years. *SICOT J.* 2017; 3: 70.

Valentin Antoci, Constantinos Ketonis

问题 3: 非骨水泥 THA 假体的表面结构(喷砂、等离子喷涂、多孔金属、多孔串珠和 HA 涂层)是否会影响 SSI/PJI 的发生率?

建议: 表面粗糙程度(孔隙度大小、几何形状及对称性)决定了生物相容性。多项研究表明,表面材料会影响细菌黏附,理想的孔隙大小随细菌大小改变。很小的孔径可以抑制细菌的生长。近期研究发现,纳米管材料表面的纳米结构有抗感染作用。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 61%;反对: 20%;弃权: 19%。绝对多数,弱共识。

阐述

目前已有多种抗菌涂层应用于 TJA 中,包括纳米级别的银粒子、溶胶-凝胶和水凝胶合成材料,以及金属和聚乙烯材料与抗生素直接结合等。事实上,欧盟委员会最近资助了一项为期 4 年的提案以建立一个各机构之间的网

络体系,用于研发新的抗菌涂层以预防医疗保健相关的感染^[1]。到目前为止大多数的努力成果有限,源于对假体使用期限及抗生素耐药性的担心,很少有假体使用 HA 抗生素聚乙烯涂层。

尽管如此,钛本身就有不同的形式,不同种类的合金以及不同的表面结构,可能在骨整合面上呈现不同的细菌

定植倾向。多数钛质假体在表面处理前都经过了钝化处理。钛的钝化处理过程涉及酸性腐蚀、电解抛光和阳极氧化等过程。这一过程可以光洁表面,去除铁及其他的外源材料并在假体表面形成一层氧化钛。钝化的副作用通常是改变了表观形貌及电荷分布。水虎鱼蚀刻(H_2SO_4/H_2O_2)曾被用于钝化处理,但会显著改变假体的表观形貌学特征。既往研究表明水热法更适合骨科钛合金内植物的钝化,因其保留了内植物原有的表观形貌学特征^[2]。形成的氧化钛层组织相容性很好,并可以促进强细胞的黏附与增殖^[3,4]。提高内植物与宿主细胞的组织相容性可减少感染。Gristina 等^[5]提出了表面竞争学说,将假体周围感染和宿主细胞生长/组织相容性描述为相互竞争的过程,并早在 1987 年就提出了“在原子水平上对生物材料表面进行改良,可以增强宿主细胞与假体之间的结合,降低感染概率”。

没有明确的定量研究阐释过纳米级形态学对感染的影响^[6]。有几项研究测试了假体表面与各种蛋白质之间的相互作用。这种黏附的细胞外基质直接介导和驱动了细胞与假体表面的相互作用。典型细胞外膜包含许多受体,在宏观及微观层面上感受外界环境并与之相互作用。20 多个整合素受体家族的成员已经被识别,并发现了其与不同模体(如纤维黏连蛋白和玻璃黏连蛋白中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)间的相互作用^[7]。这些受体与沟槽和脊等表面形态相互作用^[8]。假体表面纳米级别形态学改良可以促进细胞的黏附、移动、酪氨酸激酶的激活和基因的表达。虽然最初人们认为表面特征的尺寸决定了细胞的相互作用,但是形状和对称性同样至关重要^[4]。Zinger 等^[9]发现了源于不同钛质微观结构而发生的多种反应。成骨细胞倾向于较大的腔体以附着和生长,而亚微米级蚀刻促进了细胞分化。相反,前列腺素的合成依赖非亚微米级管腔尺寸。前列腺素在对感染的细胞免疫方面起重要作用,因此假体表面的改良也许能够抑制假体周围感染。

有趣的是,细菌也与假体表面之间存在相互作用,经常表现出与成骨细胞等生物材料相似的倾向。Truong 等^[10]研究表明,金黄色葡萄球菌更偏爱粒状钛表面,而假单胞菌更倾向光滑表面。Singh 等^[6]研究表明:表面粗糙度的增加,表面孔径比和体积随之增加,而这增强了蛋白质的吸附能力,从而降低了细菌的黏附和生物膜的形成。当粗糙度增加到 20 nm 左右时,会促进细菌的黏附和生物膜的形成,而当粗糙度的进一步增加时,可显著降低细菌的黏附力,抑制生物膜的形成。Lorenzetti 等^[11]认为,该现象与细菌的大小有关,孔径太小不允许细菌进入,而太大则使得细菌在宿主免疫细胞面前无从遁形。研究表明 90% 以上的金黄色葡萄球菌表达纤维蛋白结合蛋白、纤维蛋白原结合蛋白或胶原结合蛋白,而大约 60% 的细菌表达以上所有这些蛋白质^[12]。更令人担忧的是,这些蛋白的基因在 MRSA 中比易感菌株更为常见。这些细胞表面受体让细菌在假体表面和细胞外基质的相互作用中占据了优

势,最终可能使细菌比成骨细胞更易于在假体表面播散。

成骨细胞和细菌对钛质假体形态学的不同反应,引起了人们对于市面上钛质假体表面反应的疑问。现代内植物已经经历了几次表面形态学改变,最近的是 3D 打印。钛的表面粗糙程度与组织相容性有关,可以提高成骨细胞黏附、增殖和分化^[13]。但关于细菌对其的反应知之甚少。

喷砂处理。是将陶瓷或硅质颗粒喷压入假体表面。这一过程之后通常会有酸蚀,以去除可能沉积于假体表面的污染物。Al-Radha 等^[14]对氧化锆、喷涂氧化锆、酸蚀后喷涂氧化锆及抛光的钛质假体表面的细菌定植,发现喷涂氧化锆的钛质假体细菌黏附力较弱,但是该结果是在有唾液存在的情况下得出的。其他表面(即使是抛光和喷涂表面之间)在细菌定植方面没有表现出差异。本研究中氧化锆喷涂表面的平均粗糙度约为 0.16 μm 。

等离子喷涂。是将钛或 HA 等材料厚层沉积于假体表面,通常是将熔化的材料喷涂在假体上。从理论上讲,等离子喷涂比喷砂处理更好控制,而与酸蚀或喷砂相比其表面粗糙度最高。Knabe 等^[15]报道等离子喷涂钛的平均粗糙度为 3.43 μm ,而 HA 则为 2.07 μm 。他们还发现 HA 喷涂的表面骨接触很低。

HA 涂层。适用于全髋关节置换涂层,源于其存在于正常的骨骼中,同时具有潜在的组织相容性及骨传导性。人工合成的磷酸钙陶瓷具有与生物磷灰石晶体相似的化学性质和结晶性。HA 与生物晶体最相似,而在所有磷酸钙陶瓷中溶解度最低^[16]。有趣的是,在使用了北欧关节置换注册协会数据库对 116 069 例 THA 进行分析之后,Hailer 等^[17]发现 HA 涂层与非骨水泥多孔材料或粗糙的喷砂股骨假体之间的翻修率没有差异。尽管在诸多文献中都提到了 HA 涂层的抗感染特性,但其潜在的益处只会继发于可能的早期表面上成骨细胞沉积,且报道或研究中未明确证实其抗菌作用。

最后,大多数关于表面形态学、表面粗糙度和内植物表面设计的研究都将重点放在骨融合上。虽然表面粗糙度影响细菌的黏附和生长,但是目前没有任何高质量的对照试验可以证明不同骨科内植物形态学对细菌生长的影响。大型登记中心研究表明,不同假体的使用期限没有明显的差异。也许材料本身(例如钽^[18]),在面对假体周围感染时可能存在自身的优势。然而,粗糙的钛质表面在骨传导方面具有优势。考虑到“表面竞争”理论,这样的材料应该提供一定的竞争优势以抵御感染,但是目前我们很难找出一种合适的表面形态学加以推广。随着更进一步的研究、新的假体表面制备技术以及更有优势的假体表面处理,我们或许能够在不久的将来回答这一问题。

(田少奇·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Crijns FRL, Keinänen-Toivola MM, Dunne CP. Antimicrobial coating innovations to prevent healthcare-associated infection. *J Hosp Infect.* 2017; 95: 243-244.

- [2] Ketonis C, Parvizi J, Adams CS, Shapiro IM, Hickok NJ. Topographic features retained after antibiotic modification of Ti alloy surfaces: retention of topography with attachment of antibiotics. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1678-1687. doi: 10.1007/s11999-009-0828-4.
- [3] Anselme K, Davidson P, Popa AM, Giazzon M, Liley M, Ploux L. The interaction of cells and bacteria with surfaces structured at the nanometre scale. *Acta Biomater.* 2010; 6: 3824-3846. doi: 10.1016/j.actbio.2010.04.001.
- [4] Stevens MM, George JH. Exploring and engineering the cell surface interface. *Science.* 2005; 310: 1135-1138. doi: 10.1126/science.1106587.
- [5] Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987; 237: 1588-1595. doi: 10.1126/science.3629258.
- [6] Singh AV, Vyas V, Patil R, Sharma V, Scopelliti PE, Bongiorno G, et al. Quantitative characterization of the influence of the nanoscale morphology of nanostructured surfaces on bacterial adhesion and biofilm formation. *PLoS ONE.* 2011; 6: e25029. doi: 10.1371/journal.pone.0025029.
- [7] Bökel C, Brown NH. Integrins in development: moving on, responding to, and sticking to the extracellular matrix. *Dev Cell.* 2002; 3: 311-321.
- [8] Curtis A, Wilkinson C. New depths in cell behaviour: reactions of cells to nanotopography. *Biochem Soc Symp.* 1999; 65: 15-26.
- [9] Zinger O, Zhao G, Schwartz Z, Simpson J, Wieland M, Landolt D, et al. Differential regulation of osteoblasts by substrate microstructural features. *Biomaterials.* 2005; 26: 1837-1847. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.035.
- [10] Truong VK, Lapovok R, Estrin YS, Rundell S, Wang JY, Fluke CJ, et al. The influence of nano-scale surface roughness on bacterial adhesion to ultrafinegrained titanium. *Biomaterials.* 2010; 31: 3674-3683. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.071.
- [11] Lorenzetti M, Dogša I, Stošicki T, Stopar D, Kalin M, Kobe S, et al. The influence of surface modification on bacterial adhesion to titanium-based substrates. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015; 7: 1644-1651. doi: 10.1021/am507148n.
- [12] Wiśniewska K, Garbacz K, Piechowicz L. [Occurrence of adhesin genes in coagulase-negative Staphylococcus aureus strains]. *Med Dosw Mikrobiol.* 2006; 58: 113-137.
- [13] Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface modifications and their effects on titanium dental implants. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 791725. doi: 10.1155/2015/791725.
- [14] Al-Radha ASD, Dymock D, Younes C, O'Sullivan D. Surface properties of titanium and zirconia dental implant materials and their effect on bacterial adhesion. *J Dent.* 2012; 40: 146-153. doi: 10.1016/j.jdent.2011.12.006.
- [15] Knabe C, Klar F, Fitzner R, Radlanski RJ, Gross U. In vitro investigation of titanium and hydroxyapatite dental implant surfaces using a rat bone marrow stromal cell culture system. *Biomaterials.* 2002; 23: 3235-3245.
- [16] Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Ibarz E, Gabarre S, et al. Cementless hydroxyapatite coated hip prostheses. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 386461. doi: 10.1155/2015/386461.
- [17] Hailer NP, Lazarinis S, Mäkelä KT, Eskelinen A, Fenstad AM, Hallan G, et al. Hydroxyapatite coating does not improve uncemented stem survival after total hip arthroplasty! *Acta Orthop.* 2015; 86: 18-25. doi: 10.3109/17453674.2014.957088.
- [18] Tokarski AT, Novack TA, Parvizi J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 45-49. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.34236.

Richard Trebše, Sumon Nandi

问题 4: 假体活动界面类型是否影响 THA 术后 SSI/PJI 的发生率?

建议: 金属对金属(metal-on-metal, MoM)界面 THA 术后 PJI 发生率较高;而其他活动界面间 PJI 发生率没有统计学差异。

证据等级: 强。

代表投票: 同意: 84%;反对: 10%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

THA 界面的主要发展方向是优化抗磨损性能。然而,最近人们对界面间不同的感染风险产生了兴趣。据推测,某些界面可能会对局部组织免疫活性产生不相称的负面影响,导致那些本不会发展为 PJI 的病例出现临床症状^[1]。

澳大利亚骨科协会国家关节置换登记中心一项涉及 276 878 名患者的研究发现,与其他界面相比大头径 MoM THA 由 PJI 导致的翻修率更高^[2]。一项涉及 124 例患者的小型回顾性病例分析发现,MoM THA 的感染率是之前同一机构其他界面的 4 倍^[3]。此外, Lee 等进行了一项荟萃分析,比较了 MoM 和陶瓷对陶瓷界面在 PJI 所致翻修方面的差异,发现 MoM 界面的风险更高(OR 6.21, $P = 0.015$)^[4]。

多项前瞻性随机试验以及一项系统评价/荟萃分析显示,金属对聚乙烯、陶瓷对陶瓷、陶瓷对聚乙烯界面之间的感染率无显著差异^[5-8]。Hu 等进行了一项纳入 5 篇随机对照试验的荟萃分析,比较陶瓷对陶瓷和金属对聚乙烯界面,发现深部感染率无显著差异^[9]。Pitto 等进行的一项注

册研究发现,与其他类型相比,陶瓷对陶瓷界面发生 PJI 翻修的风险更低^[10]。然而,这项工作并没有将 BMI 或并发症纳入其多变量分析,而这两项对 PJI 的罹患率有显著影响^[11]。

(田少奇·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Trebše R, Levasic V, Milosev I, Kovac S. Does the bearing type influence the incidence of periprosthetic infections of the hip? *CeraNews.* 2014; 2014: 12-15.
- [2] Huang P, Lyons M, O'Sullivan M. The infection rate of metal-on-metal total hip replacement is higher when compared to other bearing surfaces as documented by the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *HSS J.* 2018; 14: 99-105. doi: 10.1007/s11420-017-9581-5.
- [3] Prieto HA, Berbari EF, Sierra RJ. Acute delayed infection; increased risk in failed metal on metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1808-1812. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.008.
- [4] Lee YK, Yoon BH, Choi YS, Jo WL, Ha YC, Koo KH. Metal on metal or ceramic on ceramic for cementless total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2637-2645.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.04.014.
- [5] Bascarevic Z, Vukasinovic Z, Slavkovic N, Dulic B, Trajkovic G, Bascarevic V, et al. Alumina-on-alumina ceramic versus metal-on-highly cross-linked polyethylene bearings in total hip arthroplasty: a comparative study. *Int Orthop.* 2010; 34: 1129-1135. doi: 10.1007/s00264-009-0899-6.
- [6] Hexter AT, Hislop SM, Blunn GW, Liddle AD. The effect of bearing surface on risk of periprosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 134-142. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0575.R1.

- [7] Lewis PM, Al-Belooshi A, Olsen M, Schemitch EH, Waddell JP. Prospective randomized trial comparing alumina ceramic-on-ceramic with ceramic-conventional polyethylene bearings in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 392-397. doi: 10.1016/j.arth.2009.01.013.
- [8] Nikolaou VS, Edwards MR, Bogoch E, Schemitsch EH, Waddell JP. A prospective randomised controlled trial comparing three alternative bearing surfaces in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94: 459-465. doi: 10.1302/0301-620X.94B4.27735.
- [9] Hu D, Tie K, Yang X, Tan Y, Alaidaros M, Chen L. Comparison of ceramic-on-ceramic to metal-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2015; 10: 22. doi: 10.1186/s13018-015-0163-2.
- [10] Pitto RP, Sedel L. Periprosthetic joint infection in hip arthroplasty: is there an association between infection and bearing surface type? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 2213-2218. doi: 10.1007/s11999-016-4916-y.
- [11] Nandi S. CORR Insights®: Periprosthetic joint infection in hip arthroplasty: is there an association between infection and bearing surface type? *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 2219-2220. doi: 10.1007/s11999-016-4958-1.

Hernan Prieto, Nils P. Hailer, Michael Cross, Mitchell R. Klement

问题 5: 在初次 THA 中使用颈部组配式股骨柄是否会影响到术后 SSI/PJI 的风险?

建议: 采用颈部组配式股骨柄会使假体断裂、金属腐蚀及假体周围局部组织不良反应 (adverse local tissue reaction, ALTR) 引起的翻修率增加。由于使用颈部组配式股骨柄造成 THA 失败的患者中, SSI/PJI 的发生率会更高。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 72%; 反对: 21%; 弃权: 7%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

采用颈部组配式股骨柄替代固定股骨柄使外科医生能够更好地恢复髋关节的生物力学特征 (包括颈干角、偏心距、前倾角及下肢长度)^[1,2]。然而, 颈部组配式股骨柄 THA 早期翻修率较高且使用寿命更短^[3-8]。报道的失败类型包括假体断裂^[9-12]、无菌性松动^[13]和导致 ALTR 的金属腐蚀^[14-21]。事实上, 由于组配连接处产生的金属碎屑会增加翻修率, 一些设计已经被召回^[3,6,22]。附加的金属连接易于发生断裂、柄体分离、机械辅助裂隙腐蚀 (mechanically assisted crevice corrosion, MACC) 以及金属离子的释放^[4,5,14,17,19,20]。因此, 所有的组配连接都有因腐蚀、磨损及微动引起金属离子释放的可能^[2,15,18,21,23,24]。

既往文献认为, 与其他界面相比, 在 THA 中 MoM 界面会增加患者的感染率^[25-31]。有人认为, MoM 磨损和腐蚀产生的颗粒会改变假体周围环境, 增加感染的风险^[29], 可能的原因包括磨损颗粒对免疫系统的影响 (如减少细胞增殖)^[29,30,32]。鉴于组配股骨颈系统释放金属磨损颗粒并产生类似于 MoM 的 ALTR, 该种设计也会增加 PJI 的罹患率吗?

目前没有关于初次 THA 中使用颈部组配式股骨柄是否会增加 SSI/PJI 罹患率的全面分析。因此, 该问题现有证据不足。

Duwelius 等^[1]比较了同一术者 284 例采用非组配股骨柄假体与 594 例采用颈部组配式股骨柄假体 THA 术后感染率。患者人口统计学数据相同, 平均随访 2.4 年, 在浅表感染及深部感染方面两者没有统计学差异 (组配组和非组配组分别是 0.7% 和 1.4%)。此外, 澳大利亚骨科协会国家关节置换注册中心的一项综述发现, 两者的感染翻修率没有差异 [组配假设为 0.7% (9 289 例患者) 而非组配

假设为 0.6% (253 165 例患者)]^[8]。

有限的文献表明, 颈部组配式股骨柄假体并不会增加初次 THA 术后 SSI/PJI 的发生率。然而, 值得注意的是, 由于股骨颈模块、头颈连接部位及 MoM 关节面引起的 ALTR 与 PJI 的症状相似, 这可能与 PJI 发生率高有关^[27,33,34], 并且 ALTR 会使 α -防御素实验产生假阳性^[35,36]。因此, 术中见到浓苔因特异性较低而从 PJI 诊断标准中去除^[37]。故翻修原因可能在某些病例中出现误诊。此外, 许多报道 MoM 界面 PJI 发生率高的文章发表于肌肉骨骼感染协会/国际共识会议发表 PJI 定义之前, 或者是医疗保险数据库研究。PJI 必须纳入所有有症状的组配股骨颈假体的鉴别诊断中, 并使用近期制定的标准^[38]。

(田少奇·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Duwelius PJ, Burkhart B, Carnahan C, Branam G, Ko LM, Wu Y, et al. Modular versus nonmodular neck femoral implants in primary total hip arthroplasty: which is better? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 1240-1245. doi: 10.1007/s11999-013-3361-4.
- [2] Krishnan H, Krishnan SP, Blunn G, Skinner JA, Hart AJ. Modular neck femoral stems. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1011-1021. doi: 10.1302/0301-620X.95B8.31525.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Class 2 Device Recall Rejuvenate Modular Stems. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm?id=110699>. Accessed August 4, 2018.
- [4] Colas S, Allalou A, Poichotte A, Piriou P, Dray-Spira R, Zureik M. Exchangeable femoral neck (dual-modular) THA prostheses have poorer survivorship than other designs: a nationwide cohort of 324,108 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 2046-2059. doi: 10.1007/s11999-017-5260-6.
- [5] Australian Orthopaedic Association. Annual Report 2017. <https://aonjrr.sahmri.com/en/annual-reports-2017>. Accessed August 4, 2018.
- [6] Walsh CP, Hubbard JC, Nessler JP, Markel DC. Revision of recalled modular neck rejuvenate and ABG femoral implants. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 82-86. doi: 10.1016/j.arth.2014.12.002.
- [7] Bernstein DT, Meftah M, Paraniham J, Incavo SJ. Eighty-six percent failure rate of a modular-neck femoral stem design at 3 to 5 years; lessons learned. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: e49. doi: 10.2106/JBJS.15.01082.
- [8] Graves SE, de Steiger R, Davidson D, Donnelly W, Rainbird S, Lorimer MF, et al. The use of femoral stems with exchangeable necks in primary total hip arthroplasty increases the rate of revision. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 766-773. doi: 10.1302/0301-620X.99B6.

- 38020.
- [9] Dangles CJ, Altstetter CJ. Failure of the modular neck in a total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1169.e5-7. doi: 10.1016/j.arth.2009.07.015.
- [10] Skendzel JG, Blaha JD, Urquhart AG. Total hip arthroplasty modular neck failure. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 338.e1-4. doi: 10.1016/j.arth.2010.03.011.
- [11] Wilson DAJ, Dunbar MJ, Amirault JD, Farhat Z. Early failure of a modular femoral neck total hip arthroplasty component: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1514-1517. doi: 10.2106/JBJS.I.011107.
- [12] Wright G, Sporer S, Urban R, Jacobs J. Fracture of a modular femoral neck after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1518-1521. doi: 10.2106/JBJS.I.01033.
- [13] Pelayo-de-Tomás JM, Rodrigo-Pérez JL, Novoa-Parra CD, Lizaur-Utrilla A, Morales-Suárez-Varela M, Blas-Dobón JA. Cementless modular neck stems: are they a safe option in primary total hip arthroplasty? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018; 28: 463-469. doi: 10.1007/s00590-017-2071-0.
- [14] Cooper HJ, Urban RM, Wixson RL, Meneghini RM, Jacobs JJ. Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 865-872. doi: 10.2106/JBJS.L.01042.
- [15] De Martino I, Assini JB, Elpers ME, Wright TM, Westrich GH. Corrosion and fretting of a modular hip system: a retrieval analysis of 60 rejuvenate stems. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1470-1475. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.010.
- [16] Gill IPS, Webb J, Sloan K, Beaver RJ. Corrosion at the neck-stem junction as a cause of metal ion release and pseudotumour formation. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94: 895-900. doi: 10.1302/0301-620X.94B7.29122.
- [17] Grupp TM, Weik T, Bloemer W, Knaebel H-P. Modular titanium alloy neck adapter failures in hip replacement — failure mode analysis and influence of implant material. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 3. doi: 10.1186/1471-2474-11-3.
- [18] Kop AM, Swarts E. Corrosion of a hip stem with a modular neck taper junction: a retrieval study of 16 cases. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1019-1023. doi: 10.1016/j.arth.2008.09.009.
- [19] Restrepo C, Ross D, Restrepo S, Heller S, Goyal N, Moore R, et al. Adverse clinical outcomes in a primary modular neck/stem system. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 173-178. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.040.
- [20] Su SL, Koch CN, Nguyen TM, Burket JC, Wright TM, Westrich GH. Retrieval analysis of neck-stem coupling in modular hip prostheses. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2301-2306. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.016.
- [21] Werner SD, Bono JV, Nandi S, Ward DM, Talmo CT. Adverse tissue reactions in modular exchangeable neck implants: a report of two cases. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 543.e13-e15. doi: 10.1016/j.arth.2012.07.026.
- [22] Nawabi DH, Do HT, Ruel A, Lurie B, Elpers ME, Wright T, et al. Comprehensive analysis of a recalled modular total hip system and recommendations for management. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 40-47. doi: 10.2106/JBJS.N.01121.
- [23] Panagiotidou A, Meswania J, Hua J, Muirhead-Allwood S, Hart A, Blunn G. Enhanced wear and corrosion in modular tapers in total hip replacement is associated with the contact area and surface topography. *J Orthop Res*. 2013; 31: 2032-2039. doi: 10.1002/jor.22461.
- [24] Haddad FS, Thakrar RR, Hart AJ, Skinner JA, Nargol AVF, Nolan JF, et al. Metal-on-metal bearings: the evidence so far. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93: 572-579. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.26429.
- [25] Bozic KJ, Lau EC, Ong KL, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ. Comparative effectiveness of metal-on-metal and metal-on-polyethylene bearings in Medicare total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 37-40. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.031.
- [26] Bozic KJ, Ong K, Lau E, Kurtz SM, Vail TP, Rubash HE, et al. Risk of complication and revision total hip arthroplasty among medicare patients with different bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2357-2362. doi: 10.1007/s11999-010-1262-3.
- [27] Browne JA, Bechtold CD, Berry DJ, Hanssen AD, Lewallen DG. Failed metal-on-metal hip arthroplasties: a spectrum of clinical presentations and operative findings. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2313-2320. doi: 10.1007/s11999-010-1419-0.
- [28] Judd KT, Noiseux N. Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty. *Iowa Orthop J*. 2011; 31: 59-63.
- [29] Prieto HA, Berbari EF, Sierra RJ. Acute delayed infection; increased risk in failed metal on metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1808-1812. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.008.
- [30] Hosman AH, van der Mei HC, Bulstra SK, Busscher HJ, Neut D. Effects of metal-on-metal wear on the host immune system and infection in hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2010; 81: 526-534. doi: 10.3109/17453674.2010.519169.
- [31] de Steiger RN, Hang JR, Miller LN, Graves SE, Davidson DC. Five-year results of the ASR XL Acetabular System and the ASR Hip Resurfacing System; an analysis from the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 2287-2293. doi: 10.2106/JBJS.J.01727.
- [32] Ogunwale B, Schmidt-Ott A, Meek RMD, Brewer JM. Investigating the immunologic effects of CoCr nanoparticles. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 3010-3016. doi: 10.1007/s11999-009-0949-9.
- [33] Engh CA, Ho H, Engh CA. Metal-on-metal hip arthroplasty: does early clinical outcome justify the chance of an adverse local tissue reaction? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 406-412. doi: 10.1007/s11999-009-1063-8.
- [34] Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ. Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 443-446. doi: 10.2106/JBJS.H.00603.
- [35] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? A prospective study. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 408-415. doi: 10.1007/s11999-016-4906-0.
- [36] Okroj KT, Calkins TE, Kayupov E, Kheir MM, Bingham JS, Beauchamp CP, et al. The alpha-defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection in the setting of an adverse local tissue reaction secondary to a failed metal-on-metal bearing or corrosion at the head-neck junction. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1896-1898.
- [37] Aljaniipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1403-1406. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.005.
- [38] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.

Kevin Perry, AliSina Shahi

问题 6: 假体因素(如活动界面类型)能否影响急、慢性 PJI 的血清和关节液标志物诊断阈值?

建议: 答案是肯定的。不同的假体界面,如 MoM、金属对聚乙烯和双重锥度组配式假体在锥部腐蚀的情况下会影响血清及关节液标志物。金属碎片可能会影响自动细胞计数。在对关节液金属水平升高的患者进行 PJI 检查时,首选手动细胞计数。针对上述几种情况,仍需确定血清及关节液生物标志物合适的诊断阈值。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

在评估 PJI 时,假体界面等因素会影响血清及关节液标志物。研究主要集中在 MoM 界面及双重锥度组配式

假体上^[1-3]。很难区分金属离子释放造成的 ALTR 与感染造成的炎症反应^[4,5]。然而,重要的是明确是否存在感染,因为这会影响治疗方法的选择^[6,7]。ESR、CRP 和 WBC 计数及分类是检测是否存在 PJI 的重要手段^[8]。

在 MoM 界面腐蚀的情况下,有大量的研究提出了自己关于 PJI 血清及关节液标志物诊断阈值的建议,但大多数研究表明,界面类型及其他假体因素可以影响 PJI 时血清和关节液标志物的阈值。但目前尚无文献清楚描述不同界面在诊断 PJI 时标志物的具体参数^[9,10]。

在 MoM 假体失败后,自动关节液细胞计数及分类是不准的^[2,3,11]。从理论上讲,自动细胞计数的机器会将碎屑颗粒误认为细胞进行计数^[2]。因此,许多外科医生建议在分析关节液 WBC 计数和分类时采用人工细胞计数及分类^[1]。

Wyles 等^[2]发现:如果将截断值从 $>3\ 000\ \mu\text{L}$ 变成 $>15\ 000\ \mu\text{L}$,关节液 WBC 计数的敏感性可以保持在 100%,而特异性会增加到 71%。此外,他们发现:将中性粒细胞计数的截断值从 82% 提高至 92%,会使其敏感性保持 100%,而特异性提升至 100%。对于 CRP,如果将截断值从 $>8\ \text{mg/L}$ 提高到 $>54\ \text{mg/L}$,CRP 的灵敏度可以保持在 75%,同时 CRP 的特异性会提高到 97%。同时他们发现改变 ESR 的截断值并不能显著提高其特异性。

相反,Yi 等^[3]研究了 MoM 界面置换失败患者发生 PJI 的情况,在排除了他们认为不准确的因素后,建议将关节液 WBC 截断值变为 $4\ 350\ \mu\text{L}$ (敏感性 100%,特异性 95%)。然而,在 MoM 界面下,ESR 和 CRP 的阳性预测率均较低(分别为 43% 及 39%)。

Kwon 等发现:当存在腐蚀时,ESR 和 CRP 在诊断双重锥度组配式假体 PJI 时价值有限,但肯定了 ESR 和 CRP 在排除 PJI 中的作用^[1]。但是作者发现关节液 WBC 计数及分类是诊断感染时有效的标志物。作者特别指出:当关节液 WBC 截断值为 $730\ \mu\text{L}$ 时,敏感性 & 特异性分别为 86% 及 80%。当关节液多形核细胞百分比的截断值为 65% 时,敏感性 & 特异性分别为 100% 及 70%。

Okroj 等在一项多中心研究中评估了在 ALTR 情况下以 α -防御素诊断 PJI 的效能。该回顾性分析涉及 26 例患者,1 例(3.8%)符合 MSIS 的 PJI 诊断标准,该患者为金属对聚乙烯界面,且存在头颈结合处腐蚀。值得注意的是,有 8 例患者的 α -防御素测试呈假阳性。作者得出结论:在存在 ALTR 情况下, α -防御素测试假阳性率较高^[12]。

虽然需要进一步阐释不同假体因素下诊断 PJI 的确切参数,但在现有文献的基础上,我们可以得出结论:不同假体因素可以影响诊断 PJI 时血清及关节液标志物。我们强烈期望骨科机构可以认识到不同界面的影响,特别是 MoM 界面及可能存在金属腐蚀的情况下,并考虑将诊断实验和手动细胞计数结合起来作为诊断 PJI 的检查手段。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Kwon YM, Antoci V, Leone WA, Tsai TY, Dimitriou D, Liow MHL. Utility of serum inflammatory and synovial fluid counts in the diagnosis of infection in taper corrosion of dual taper modular stems. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1997-2003. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.020.
- [2] Wyles CC, Larson DR, Houdek MT, Sierra RJ, Trousdale RT. Utility of synovial fluid aspirations in failed metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 818-823. doi: 10.1016/j.arth.2012.11.006.
- [3] Yi PH, Cross MB, Moric M, Levine BR, Sporer SM, Paprosky WG, et al. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473: 498-505. doi: 10.1007/s11999-014-3902-5.
- [4] Judd KT, Noiseux N. Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty. *Iowa Orthop J*. 2011; 31: 59-63.
- [5] Watters TS, Eward WC, Hallows RK, Dodd LG, Wellman SS, Bolognesi MP. Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1666-1669. doi: 10.2106/JBJS.1.01208.
- [6] Mabilieu G, Kwon Y-M, Pandit H, Murray DW, Sabokbar A. Metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: a review of periprosthetic biological reactions. *Acta Orthop*. 2008; 79: 734-747. doi: 10.1080/17453670810016795.
- [7] Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1422-1429. doi: 10.1056/NEJMr035415.
- [8] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [9] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *JBJS*. 2008; 90: 1869. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
- [10] Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge; AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: e104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.
- [11] Aljanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1403-1406. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.005.
- [12] Okroj KT, Calkins TE, Kayupov E, Kheir MM, Bingham JS, Beauchamp CP, et al. The alpha-defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection in the setting of an adverse local tissue reaction secondary to a failed metal-on-metal bearing or corrosion at the head-neck junction. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1896-1898.

Julio César Palacio Villegas, Peter Kay, Hamidreza Yazdi

问题 7: 如果假体掉落在手术室地板上或接触到手术室内的非无菌部分,我们该怎么办?

建议: 大多数医院不允许对掉落的假体或内植物进行清洗消毒后再使用,也不应该这样做。只有在极少数情况下,如使用定制假体时,才考虑对掉落的假体进行清洗及消毒处理。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

建立并维持无菌环境对患者预后有直接的影响,特别是术后 SSI/PJI 的发生。预防 SSI 的措施之一是提供在使用时没有被污染的手术器械和内植物^[1]。这一点对于会留置于体内的内植物(如关节假体)尤为重要。既往研究表明,术中假体仅仅只需要接触到 100 个细菌就可能导致感染^[2,3]。在没有内植物的情况下,导致感染所需的细菌数量要高得多^[4,5]。因此,应特别小心以确保植入关节的假体是无菌的^[6]。

对内植物的消毒有严格的监管要求,这通常是制造假体的最后一步^[7]。大多数制造商使用高剂量的 γ 辐射以实现人用假体的灭菌过程^[6]。因此,从包装中打开的内植物被认为是绝对无菌的。掉落的假体可能会被微生物污染,这些微生物可能会导致术后感染。在医院使用高压灭菌法对掉落的内植物进行灭菌不符合监管要求,并且极有可能导致细菌定植或产生细胞壁“外毒素”^[8]。因此,对于医院及其他卫生部门这种做法并不可取。

不同的灭菌方法(如蒸汽灭菌、干热灭菌、环氧乙烷灭菌、甲醛灭菌或电离辐射灭菌等)会对生物材料表面产生不同的影响,进而影响其体内的性质^[9]。钛(Ti)具有良好的生物相容性和耐腐蚀性,被广泛应用做内植物材料。为了提高牙科及骨科钛质假体的骨结合性能,人们对于表面改良进行了很多的研究,并将重点放在了生物材料的表面性质上^[6]。

在假体外暴露并被细菌污染后,Annunziata 等用氩等离子体处理不同类型钛质内植物表面并观察其效果。他们发现氩气等离子体技术可以有效杀灭污染后钛质假体表面的细菌^[7],但他们没有评估该种灭菌方法对于假体表面性质会产生何种影响。Park 等评价了清洗灭菌对钛质假体表面性质和细胞反应的影响^[6]。该研究采用高压灭菌、 γ 辐射灭菌、氧等离子体灭菌、紫外线灭菌等不同灭菌方法对钛进行灭菌。研究表明,钛质假体在重新清洗及灭菌后会改变其原有的表面性质,从而可能影响生物材料表面在体内的骨整合和其他生物行为。

基于后一项研究,我们得出结论,在医院对掉落假体重新灭菌会导致其表面的生物学特性改变,并严重影响其体内的生物学效应。因此,在任何可能的情况下,都应该使用新的假体来替代掉落的假体。如果不行,则需要非常小心地处理掉落的假体,以清除假体表面所有的微生物^[10]。这可能包括使用杀菌剂(如洗必泰或聚维酮碘)对假体进行化学清洗,清洗的目的是清除或减少可见的灰尘、血液、蛋白质和碎片^[11]。当医院没有辐射消毒方式时,可以采用高温蒸汽消毒法对假体进行再灭菌处理,但是不推荐使用快速消毒方法^[1]。在使用掉落的内植物之前,伤口也应该用消毒溶液(如水性聚维酮碘)充分冲洗。

(田少奇·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] AORN Recommended Practices Committee. Recommended Practices for Sterilization in the Perioperative Practice Setting. AORN J. 2006; 83: 700-703, 705-708, 711-6 passim.
- [2] Lucke M, Schmidmaier G, Sadoni S, Wildemann B, Schiller R, Stemberger A, et al. A new model of implant-related osteomyelitis in rats. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater. 2003; 67: 593-602. doi: 10.1002/jbm.b.10051.
- [3] Haenle M, Zietz C, Lindner T, Arndt K, Vetter A, Mittelmeier W, et al. A model of implant-associated infection in the tibial metaphysis of rats. Scientific World Journal. 2013. doi: 10.1155/2013/481975.
- [4] Elek SD, Conen PE. The virulence of Staphylococcus pyogenes for man; a study of the problems of wound infection. Br J Exp Pathol. 1957; 38: 573-586.
- [5] Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. J Infect Dis. 1982; 146: 487-497.
- [6] Park JH, Olivares-Navarrete R, Baier RE, Meyer AE, Tannenbaum R, Boyan BD, et al. Effect of cleaning and sterilization on titanium implant surface properties and cellular response. Acta Biomater. 2012; 8: 1966-1975. doi: 10.1016/j.actbio.2011.11.026.
- [7] Annunziata M, Canullo L, Donnarumma G, Caputo P, Natri L, Guida L. Bacterial inactivation/sterilization by argon plasma treatment on contaminated titanium implant surfaces: in vitro study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016; 21: e118-e121. doi: 10.4317/medoral.20845.
- [8] Fernic K, Hamilton S, Somerville RA. Limited efficacy of steam sterilization to inactivate vCJD infectivity. J Hosp Infect. 2012; 80: 46-51. doi: 10.1016/j.jhin.2011.09.004.
- [9] Goulet D. [Sterilization of biocompatible materials; which method to choose?]. Aggressologie. 1992; 33 Spec No 3: 121-123.
- [10] Martin JY, Dean DD, Cochran DL, Simpson J, Boyan BD, Schwartz Z. Proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63) cultured on previously used titanium surfaces. Clin Oral Implants Res. 1996; 7: 27-37.
- [11] Kilpadi DV, Weimer JJ, Lemons JE. Effect of passivation and dry heat-sterilization on surface energy and topography of unalloyed titanium implants Colloids Surf A Physicochem Eng Asp. 1998; 135: 89-101. doi: 10.1016/S0927-7757(97)00237-9.

1.8 术后相关问题

John O'Byrne, Sean Flynn

问题 1: 关节置换术后出现蜂窝织炎的患者应给予抗生素治疗吗?

建议: 是的。在排除 PJI 后,经验性应用抗生素治疗蜂窝织炎是合理的。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%;反对: 4%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

许多与感染性术后并发症相关的文献都与深部 PJI 有关。术后蜂窝织炎是一种罕见但确实存在的关节置换术后并发症。对该并发症的担忧是：浅表感染有可能扩散至深部组织(包括关节假体)。因此,关节置换术后患者发生蜂窝织炎是一件很严重的事情。

所有与抗浅表感染相关的文献都与髋关节或膝关节置换有关。该领域许多研究是非随机回顾性实验。许多与关节置换后 SSI 相关的文献在本质上都是流行病学实验,关注的是发病率和危险因素,而不是治疗和结果。这也许可以反映医生面临的诊断难题:在蜂窝织炎、感染及浅表 SSI 的定义方面不同文献的异质性很大。

目前有关浅表感染最大的前瞻性研究是由 Guirro 等进行的,研究了西班牙患者 TKA 后情况^[1,2]。在 3 000 例患者中,他们重点报道了 45 例浅表感染的患者,在为期 6 年的随访过程中,无一例复发或发展为深部假体感染。值得注意的是,有 6 名患者(13.3%)除了抗生素治疗外,还需要进行伤口冲洗和清创等手术治疗。有趣的是,其中 3 名患者因非感染性原因需要后期翻修。

已有两篇文章描述过 THA 后出现的红斑或丹毒样表现的问题^[3,4]。两篇文章中总共有 17 名患者在切口和臀部周围出现红斑,抗生素治疗有效。在末次随访时未出现深部感染迹象。

Walls 等描述了一组初次 THA 后 MRSA SSI 的病例^[5]。5 年期间共有 1 790 例患者行 THA,18 例(1%)发生 MRSA SSI。这 18 例中有 6 例是表面感染,5 名患者抗生素治疗有效,1 名患者在 7 个月后因深部感染而行翻修手术。

Manian 等发表了另一篇有关 TKA 的相似文章^[6]。值得注意的是,该回顾性病例分析研究了关节置换术后下

肢出现任何形式的软组织或皮肤细菌感染的患者。有趣的是,患肢比健肢更易患蜂窝织炎(平均随访 65 个月),但他们未发表其治疗结果。

从这一讨论中可以清楚地看出,关节置换术后蜂窝织炎患者是否要采用抗生素治疗这一问题,不同文献间异质性很大。除非能在上诉各种诊断的定义方面及方法学方面达成共识,否则这些数据不适合进行荟萃分析。为了达成更强的共识,我们建议进行更多前瞻性随机研究。

在缺乏这类研究和证据的情况下,我们认为关节置换后出现蜂窝织炎是严重的问题且需要治疗。但是在大多数患者中,很难将 PJI 与蜂窝织炎或浅部感染区分。由于 PJI 患者不适合单纯应用抗生素治疗,所以漏诊可能导致患者的预后不理想。因此我们建议:对于出现蜂窝织炎或可能是浅表感染的患者,在经验性应用抗生素治疗前,进行 PJI 相关检查(包括关节腔穿刺)以排除 PJI 的可能。

(田少奇·译 周一新·邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Guirro P, Hinarejos P, Pelfort X, Leal-Blanquet J, Torres-Claramunt R, Puig-Verdic L. Long term follow-up of successfully treated superficial wound infections following TKA. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 101-103. doi: 10.1016/j.arth.2014.08.019.
- [2] Guirro P, Hinarejos P, Puig-Verdic L, Sánchez-Soler J, Leal-Blanquet J, Torres-Claramunt R, et al. Superficial wound infection does not cause inferior clinical outcome after TKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3088-3095. doi: 10.1007/s00167-016-4290-z.
- [3] Rodriguez JA, Ranawat CS, Maniar RN, Umlas ME. Incisional cellulitis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 876-878.
- [4] Perlick CB, Jensen J, Overgaard S, Søballe K. Incisional cellulitis after total hip arthroplasty — a case report. *Acta Orthop. Scand*. 2003; 74: 622-623. doi: 10.1080/00016470310018063.
- [5] Walls RJ, Roche SJ, O'Rourke A, McCabe JP. Surgical site infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2008; 90: 292-298. doi: 10.1302/0301-620X.90B3.20155.
- [6] Manian FA, Kelly E. Lower extremity acute bacterial skin and soft tissue infection following total knee arthroplasty. *Am J Med. Sci* 2016; 352: 154-158. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.004.



Nicolaas Budhiparama, Tricia Bravo, H. Hidayat, I. Lumban Gaol, N.N. Ifran, D.N. Utomo

问题 2: TJA 术后进行结肠镜或上消化道内镜检查是否会增加 SSI/PJI 风险? 如果会增加其风险,TJA 术后患者行结肠镜或上消化道内镜检查之前预防性应用抗生素是否可以降低风险?

建议: 尽管支持其可能会影响 SSI/PJI 发生率的证据是有限的,但结肠镜和上消化道内窥镜检查的确有可能引起一过性菌血症。没有证据表明在胃肠道手术前服用抗生素可以降低 SSI/PJI 的风险,应避免这种做法。还需要进一步研究以确定该方式是否对特定人群或高危患者有益。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 84%;反对: 13%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

许多手术后(如牙周操作、钡灌肠和胃肠道及泌尿生殖道手术)可发生一过性菌血症。内镜检查,包括结肠镜和食

管胃十二指肠镜检查(esophago-gastro-duodenoscopy, EGD),通常会导致一过性菌血症^[1-5]。标准结肠镜检查后菌血症的发生率为 0~5%^[6]。当内镜检查需要使用器械或进行组织操作(如活检或息肉切除术)时,菌血症的发生

率增加,并且每种手术的菌血症发生率不同:软式乙状结肠镜检查发生率为0.5%,结肠镜检查为2.2%,EGD为4.2%,静脉曲张结扎为8.9%,内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为11%,静脉曲张硬化治疗为15.4%,食管扩张为22.8%^[7]。另一项研究也显示了相似的结果,食管狭窄扩张和食管静脉曲张硬化治疗的菌血症发生率最高(接近45%)^[2]。

尽管人们认识到胃肠道内镜检查后确实会发生一过性菌血症,但在日常活动中,同样的现象经常发生,而且通常超过内镜的发生率。扩张型EGD后一过性菌血症发生率为12%~22%^[7,8],而刷牙和洗牙后菌血症发生率为20%~68%。甚至日常活动如咀嚼也有7%~51%的菌血症发生率^[9]。虽然胃肠镜后发生一过性菌血症的概率较高,但是频率比日常活动中的菌血症要低得多,所以美国胃肠道内镜学会(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, ASGE)不推荐在骨科关节置换患者行胃肠镜检查前预防性应用抗生素^[10]。

缺乏证据表明结肠镜或上消化道内镜检查会增加SSI/PJI风险。Coelho Prabhu等进行了一项前瞻性的单中心病例对照研究。该研究发现在接受活检的EGD患者中,PJI的风险可能会增加($OR\ 3.95, 95\%CI\ 1.1\sim7$)^[4]。病例组为2001~2006年因髌关节或膝关节PJI住院的成年患者。对照组为在同一时间内入院未发生感染的成年患者。病例组与对照组均为339例患者。主要结局指标是过去2年内胃肠内镜手术后PJI的优势比。内镜操作包括软式乙状结肠镜检查、食管扩张、EGD和结肠镜检查(活检或未活检)。总体而言,病例组中有21%的患者接受过内镜检查,而对照组为24%。在这内镜检查中,只有带活检的EGD与PJI之间存在明显的联系。在病例组和对照组中分别有19例(6%)和8例(2%)进行了带活检的EGD检查($OR\ 2.8$)。在调整了各种危险因素后,活检EGD后PJI的 OR 为3.8($95\%CI\ 1.5\sim9.7$)。在PJI病例中,接受内镜检查组与未检查组在PJI的微生物学上没有显著差异。两组中凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌是最常见的微生物,而在两组中胃肠道定植细菌仅占PJI的17%。

Ainscow等另一项前瞻性研究涉及1000例在6年内共接受1112次髌关节或膝关节置换术的患者^[11]。未建议这些患者在随后的牙科或外科手术中预防性服用抗生素。在研究期间,共有224人接受过牙科或外科手术,只

有3例发生了血源性感染,且感染源均来自皮肤或软组织^[11]。

除上述情况外,文献中只有4个病例报告描述了在内镜手术12小时至2周内发生了PJI^[12-15]。在这些病例中,血源感染病原菌包括米勒链球菌、B组链球菌、单核细胞李斯特菌和黏质沙雷菌。值得注意的是,这些病例报告均发表于1990~2003年,当时骨科和胃肠科诊疗规范与2018年的现行规范有所不同。

总之,没有临床证据表明在结肠镜或上消化道内镜检查后给予预防性抗生素治疗可降低发生SSI/PJI的风险。在决定预防性应用抗生素前,临床医生必须根据危险因素和手术类型对每位患者进行单独评估,并评估预防性应用抗生素的利与弊(可能会增加细菌耐药性、严重的不良反应以及药物相互作用等)。

(田少奇·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] LeFrock JL, Ellis CA, Turchik JB, Weinstein L. Transient bacteremia associated with sigmoidoscopy. *New Eng J Med*. 1973; 289: 467-469. doi: 10.1056/NEJM197308302890908.
- [2] Botoman VA, Surawicz CM. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 1986; 32: 342-346.
- [3] Low DE, Shoenuit JP, Kennedy JK, Sharma GP, Harding GK, Den Boer B, et al. Prospective assessment of risk of bacteremia with colonoscopy and polypectomy. *Dig Dis Sci*. 1987; 32: 1239-1243.
- [4] Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR, et al. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. *Acta Orthop*. 2013; 84: 82-86. doi: 10.3109/17453674.2013.769079.
- [5] Deacon JM, Pagliaro AJ, Zelicof SB, Horowitz HW. Prophylactic use of antibiotics for procedures after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 1755-1770.
- [6] Oliver G, Lowry A, Vernava A. Practice parameters for antibiotic prophylaxis-supporting documentation. The Standards Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1194-1200.
- [7] Nelson DB. Infection control during gastrointestinal endoscopy. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21: 13-15.
- [8] Zuccaro GJ, Richter JE, Rice TW, Achkar E, Easley K, Lewis J, et al. Viridans streptococcal bacteremia after esophageal stricture dilation. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 568-573.
- [9] Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol*. 1984; 54: 797-801. doi: 10.1016/S0002-9149(84)80211-8.
- [10] Khashab MA, Chithadi K V., Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Eloubeidi MA, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81: 81-89. doi: 10.1016/j.gie.2014.08.008.
- [11] Ainscow DA, Denham RA. The risk of hematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 1984; 66: 580-582.
- [12] Cornelius LK, Reddix RN, Carpenter JL. Periprosthetic knee joint infection following colonoscopy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A: 2434-2436.
- [13] Weiler PJ. Late infection of a bipolar prosthesis following endoscopy. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 1129-1130. doi: 10.2106/00004623-199507000-00023.
- [14] Triesenberg SN, Clark NM, Kauffman CA. Group B streptococcal prosthetic joint infection following sigmoidoscopy. *Clin Infect Dis*. 1992; 15: 374-375. doi: 10.1093/clinids/15.2.374-a.
- [15] Scott NA, Tweedle DEF. Pyogenic arthritis of the knee following Nd: YAG laser destruction of an esophageal cancer. *Gastrointest Endosc*. 1990; 36: 545-546. doi: 10.1016/S0016-5107(90)71152-2.

2 诊 断

2.1 定义

Noam Shohat, Thomas Bauer, Martin Buttarò, Nicolaas Budhiparama, James Cashman, Craig J. Della Valle, Lorenzo Drago, Thorsten Gehrke, Luiz S. Marcelino Gomes, Karan Goswami, Nils P. Hailer, Seung Beom Han, Carlos Higuera, Yutaka Inaba, Jean-Yves Jenny, Per Kjaersgaard-Andersen, Mel Lee, Adolfo Llinás, Alex McLaren, Konstantinos Malizos, Michael A. Mont, Rhidian Morgan Jones, Javad Parvizi, Patricia Peel, Salvador Rivero-Boschert, Carlo Romano, John Segreti, Alex Soriano, Ricardo Sousa, Mark Spanghel, Timothy L. Tan, Rashid Tikilov, Ibrahim Tuncay, Heinz Winkler, Eivind Witso, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Simon Young, Xianlong Zhang, Yixin Zhou, Wer Zimmerli

问题 1: 膝关节和髌关节 PJI 的定义是什么？两个关节可以使用相同的标准吗？

建议: 参见图 2-2-1, 2018 年 ICM PJI 标准。

图 2-2-1 2018 年 ICM PJI 标准

主要标准(至少下列一项)			诊 断	
使用标准培养方法两次培养出同一微生物			感染	
有证据表明窦道与假体相通或直接可见假体				
次 要 标 准	阈 值		评 分	诊 断
	急 性 [€]	慢 性		
血清 CRP(mg/L) 或者 D-二聚体(μg/L)	100 未知	10 860	2	结合术前和术后评分: ≥6分: 感染 3~5分: 不确定* <3分: 未感染
血清 ESR 升高(mm/h)	无意义	30	1	
关节液白细胞计数(细胞数/μL)或 白细胞酯酶 或 α-防御素阳性(定性或定量)	10 000 ++ 1.0	3 000 ++ 1.0	3	
关节液多核白细胞升高(%)	90	70	2	
单次培养阳性			2	
组织切片阳性			3	
术中脓液阳性 [¥]			3	

注: € , 该标准从未在急性感染中得到验证。 ¥ , 在疑似不良局部组织反应无作用。 * , 考虑进一步的分子诊断, 如二代测序。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 68%; 反对: 28%; 弃权: 4%。绝对多数, 弱共识。

阐释

2011年MSIS引入PJI标准,于2013年ICM大会上进行了修订,使得诊断准确性得到巨大改善,同时带来了更多的研究合作^[1]。近年来,已经对许多血清和关节液标志物进行了评估,并且已经广泛应用^[2-14]。此外,近来的文献表明,各种测试方法具有不同的敏感性和特异性^[4,14],强调了高预测概率在整体诊断系统中的价值^[9,15,16]。该领域的这些进步要求将当前诊断标准基于循证医学证据进行修订。

在最近的一项多中心研究^[17]中,我们提出了一个新的定义,考虑了已验证的生物标志物和新确定的生物标志物的相对和绝对权重^[7,9,11]。新的诊断标准还考虑了诊断测试的延迟性和侵入性,与先前的定义相比,感染的术前诊断变得更加容易。新的标准是基于当前AAOS诊断指南,采用了逐步递进的策略^[18],为每个诊断标志物或检查结果确定了相对权重。确定诊断感染的总分阈值的原则是将假阳性保持在最小值(感染阈值),同时尽量减少假阴性(未感染的阈值)。通过这些逐步递进式诊断流程,我们能最大化早期阶段的诊断灵敏度(避免漏诊),同时扩大后期阶段的诊断特异性(以避免过度诊断)。

该定义经独立的多中心队列研究证实具有高效性,比先前的MSIS和ICM定义表现更好。新标准显示灵敏度为97.7%,高于MSIS(79.3%)和ICM(86.9%),而特异性保持为99.5%,与后两者相似。与先前的标准相比,它还能够达到早期诊断,因为超过80%的PJI病例手术治疗前被新标准诊断出来。新标准强调了手术前关节穿刺的重要性,并支持它成为诊断PJI的基石。新标准的另一个创新是列出了可疑患者,这些患者临床实践中常见,但诊断困难。找出这一独特群体或“灰色区域”有助于我们重视相关临床实践,并加强针对该群体的进一步研究。

ICM讨论和争议

该标准已由一组权威的国际专家进行了审查和修改,他们也是ICM的代表。在ICM期间,这一新标准的相关问题和建议已经被广泛讨论和辩论,最后只达成了弱的共识,有28%的人反对。在此,我们希望就会议期间提出的一些重要澄清和争议做出说明:

(1) 我们提出的定义是基于慢性PJI病例而制订并验证的。急性PJI和急性血源性PJI(症状<6周)的患者被排除在本研究之外,因为我们无法为他们确定适当的对照组。急性感染的对照组应为关节成形术后接受血清和关节液检查,且排除感染的患者,选择和确定此类少见的对照患者是具有挑战性的。文献中已有诊断急性感染不同的阈值,而我们采用了上一版ICM中的阈值作为标准。虽然我们认为这些新标准也适用于急性和急性血源性感染,但评分系统和推荐的阈值都需要在这一特定人群中进行进一步验证。

(2) 这一标准可能会漏诊不太明显的感染。根据主

要标准定义PJI来研究感染诊断评分系统,可能影响了不同标志物的阈值,有漏诊明显感染的潜在风险。话虽如此,用于开发该评分系统的病例中30%为凝固酶阴性葡萄球菌,其被认为不会引起剧烈的免疫反应。此外,我们利用外部队列(包含感染和未感染患者)验证了该评分系统的可靠性,没参考以前的任何标准。在这组患者中,存在许多培养阴性即所谓“低毒感染”的患者,新标准显示出97.7%的高灵敏度。未来的研究应该旨在验证新定义在更明显的感染中的效用。

(3) 对于当前定义,我们采用决策树索引图标明所评估各种诊断指标的阈值,根据检验前概率及时效性,使每个标志物获得最大灵敏度和特异性。当这些阈值与之前的ICM定义类似时,我们仍沿用原标准以方便其实行。应该指出的部分是:文献中提出了各种阈值,并且可能与这里提出的阈值不同。这些差异可能归因于这样一个事实,即我们希望在早期阶段最大限度地提高灵敏度,并在后期阶段最大限度地提高特异性。

(4) 新的诊断标准最初在美国三家主要骨科研究所的患者身上得到验证。此外,自今年早些时候推出以来,该标准已在日本和巴西的患者以及全球其他84名患者,通过专业通讯机器人得到验证。它们需要在美国以外的大型中心进一步测试和验证,以评估上述初步结果是否确实准确。

(5) 一些代表提出了一个问题,即 α -防御素是一种昂贵的测试,不应该常规进行。我们想强调的是,目前的评分系统并非旨在指导哪些检查该做哪些不该做;而是在一组测试已经完成,用作更进一步明确诊断的工具。应该说明的是,其一,并非本定义中提到的所有测试都是必需的;其二,新标准希望在没有术中发现的情况下于术前即可进行诊断。为了进一步澄清这个问题,我们将原始标准中的两个表格(术前和术中发现两部分)合并为一个表格。

(6) 在本研究中,我们使用传统培养来诊断和确定阳性结果。我们没有使用超声处理或新技术,如二代测序等。更敏感的微生物学研究方法可能会在没有血清和(或)关节液标志物升高的情况下发现潜在的感染。随着这些新方法变得更加普遍,新提出的标准应该再次进行验证。

(7) 该定义基于膝关节和髌关节两类PJI病例制定并获验证。虽然有一些文献已经注意到髌关节和膝关节PJI病例的关节液标志物的阈值存在差异,但我们认为差异很小。因此,新的定义并没有区分髌关节和膝关节PJI。然而,未来的研究应该探索这两个关节之间的这种潜在差异。

(8) 较新的标志物(如血清D-二聚体)尚未得到充分研究,虽然我们有足够的数据来分析新的标志物并将其纳入定义,但是我们需要做更多的工作来进一步验证它们在PJI诊断中的作用。此外,他们在诊断急性PJI中的作用和阈值仍然未知。

(9) 对于 ALTR, 结晶沉积关节病、突发的炎性关节炎、慢生长微生物感染和抗生素治疗中的患者, 新标准可能不准确。

(10) 可能还有其他情况, 患者存在感染但不符合诊断标准或相反情况, 此时, 临床判断成为诊断和指导医生治疗患者的主要方法。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-4694. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [2] Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 654-661. doi: 10.2174/1874325001610010654.
- [3] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection; has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3254-3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [4] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [5] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [6] Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test; matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1917-1920. doi: 10.2106/JBJS.M.01591.
- [7] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 2242-2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
- [8] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [9] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels; highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1439-1445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
- [10] Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, et al. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 173-176. doi: 10.1302/0301-620X.97B2.34550.
- [11] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [12] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.
- [13] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 127-133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [14] Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection; and the winner is? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S232-S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
- [15] Sousa R, Serrano P, Gomes Dias J, Oliveira JC, Oliveira A. Improving the accuracy of synovial fluid analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection with simple and inexpensive biomarkers: C-reactive protein and adenosine deaminase. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 351-357. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0684.R1.
- [16] Tarabichi M, Fleischman AN, Shahi A, Tian S, Parvizi J. Interpretation of leukocyte esterase for the detection of periprosthetic joint infection based on serologic markers. *J Arthroplasty.* 2017; 32: S97-S100.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.045.
- [17] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [18] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010; 18: 771-772.

● ● ● ● ●
Douglas Dennis, Ali Parsa, José Ricardo Pécora

问题 2: 膝关节原发化脓性关节炎的定义是什么?

建议: 膝关节原发化脓性关节炎主要基于临床诊断, 并由相关实验室数据作为补充。化脓性关节炎的表现包括痛性积液, 活动范围受限和皮温升高。血清炎症标志物升高, 特别是 CRP, 关节液 WBC 计数 ($50\ 000\ \text{cells}/\text{mm}^3$), PMN 细胞计数百分比 ($>90\%$) 和脓性外观的滑液, 存在以上情况表明化脓性关节炎的可能性很高。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 7%; 弃权: 1%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

膝关节原发化脓性关节炎典型表现为疼痛伴有积液和活动范围受限。该临床疾病的诊断不能仅基于实验室数据, 有时感染病例可能出现培养阴性, 关节内细胞计数也无明显升高^[1]。膝关节原发化脓性关节炎的发病率正在不断增加, 严重的医疗并发症和病死率等主要问题依然存在^[2]。化脓性关节炎的实验室诊断最有力证据来源于儿科化脓性髋关节的研究^[3,4]。然而, 成人膝关节原发感染却没有这种高质量、可计算的预测数据。

由于临床表现与某些其他疾病相似, 实验室结果模棱两可, 膝关节化脓性关节炎的诊断仍然是具有挑战性。临

床表现仍然是诊断的主要依据, 但应辅以相关的实验室数据。应该筛查炎症标志物, 特别是 CRP, 并且应始终保持对感染的怀疑, 以避免漏诊。为提高临床诊断的准确性, 应在使用抗生素之前完成膝关节穿刺。关节液细胞计数大于 $50\ 000/\text{mm}^3$ 和 (或) PMN 细胞计数百分比大于 90% , 提示化脓性关节炎的可能性很高^[5]。

临床怀疑感染性关节炎的实验室数据包括血清 ESR 和 CRP。虽然缺乏特异性, 但如果有相应的临床表现, CRP 升高到 $10.5\ \text{mg}/\text{dL}$ 以上, 已证明与原发关节感染高度相关^[6]。Hügler 等一项研究表明 PCT 可用于确定感染的存在, 并且在检测化脓性关节炎方面可能比 CRP 具有更高的敏感性和特异性^[7]。

穿刺是评估膝关节原发化脓性关节炎可能性的关键部分。有多项研究及一项 meta 分析显示,较高的关节液 WBC 计数更大可能提示感染^[8], PMN 细胞百分比升高(>90%)高度预测化脓性关节炎^[5]。传统教科书观点认为细胞计数值可分为非炎症、炎症和感染,分别对应于 0~2 000/mm³、2 000~50 000/mm³ 和大于 50 000/mm³。然而,一项调查显示,使用这种细胞计数标准仅有 64% 的敏感性,大约 1/3 的化脓性关节炎患者的细胞计数低于 50 000^[9]。因此,即使细胞计数较低,感染也可能存在,而且穿刺液的肉眼检查与细胞计数对诊断感染具有一样的价值^[10,11]。特别需要提出,如滑膜 WBC 计数超过 50 000 且 PMN 百分比超过 90%,在等待培养测试结果时,即应高度怀疑化脓性关节炎^[5]。

如果在合适的技术下进行,关节穿刺出现假阳性培养的情况是罕见的。Jennings 等在良好的无菌技术下操作,166 个膝关节病例出现假阳性率低至 0^[12]。因此,严格无菌技术下获得的阳性培养结果高度提示感染真实存在,应予以重视。Hindle 等已经证明在获得穿刺之前使用抗生素将降低培养率,使诊断准确度从 79% 降低到 28%,应尽量予以避免^[13]。现有文献表明,金黄色葡萄球菌是成人膝关节化脓性关节炎最常见的致病微生物,其次是其他革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌^[2,14]。然而,其他非典型微生物也可能导致化脓性关节炎,在处理疑似化脓性关节炎的患者时需要牢记这一点。

LE 测试通常用于诊断其他器官的感染^[15]。在最近一项关于 27 例大关节急性单关节炎的前瞻性研究中,Gautam 等报道,以++为阳性结果时,LE 检测在化脓性关节炎的诊断中具有 100% 的敏感性,阳性预测值为 94%,只有一个关节液样本为 LE 阳性而培养结果为阴性。他们得出结论,该检查可有效地将化脓性关节炎与其他炎性急性关节炎区分开来^[6]。Ceja-Picazo 等另一项研究几乎有相同的发现,并支持使用 LE 蘸棒检查膝关节疼痛和疑似化脓性关节炎的患者,因为它能够区分骨关节炎与化脓性关节炎^[6]。

分子技术如 PCR 的作用先前已在化脓性关节炎的诊断中进行了研究,结果显示,PCR 可能无法在培养之外为感染诊断提供更多的信息^[17]。然而,随着时间的推移和技术的进步,分子技术可能在一般的骨科感染和化脓性关节炎的诊断中发挥关键作用^[18,19]。由于 DNA 测序成本的下降,新的分子技术(如二代测序)可能在骨科感染患者的研究中提供更多帮助。这些技术将使诊断病情和分离病原

体的时间显著减少。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Roberts J, Schaefer E, Gallo RA. Indicators for detection of septic arthritis in the acutely swollen joint cohort of those without joint prostheses. *Orthopedics*. 2014; 37: e98-e102. doi: 10.3928/01477447-20140124-09.
- [2] Nolla JM, Lora-Tamayo J, Gómez Vaquero C, Narváez J, Murillo O, Pedrero S, et al. Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: a detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over a 22-year period. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45: 94-102. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.01.009.
- [3] Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 1251-1257. doi: 10.2106/JBJS.E.00216.
- [4] Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 1662-1670.
- [5] Margaretten ME, Kohlwey J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007; 297: 1478-1488. doi: 10.1001/jama.297.13.1478.
- [6] Gautam VK, Saini R, Sharma S. Effectiveness of leucocyte esterase as a diagnostic test for acute septic arthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017; 25: 230949016685019. doi: 10.1177/230949016685019.
- [7] Hügle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26: 453-456.
- [8] Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med*. 2011; 18: 781-796. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01121.x.
- [9] Li SF, Henderson J, Dickman E, Darzynkiewicz R. Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 276-280.
- [10] Abdullah S, Young-Min SA, Hudson SJ, Kelly CA, Heycock CR, Hamilton JD. Gross synovial fluid analysis in the differential diagnosis of joint effusion. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 1144-1147. doi: 10.1136/jcp.2006.043950.
- [11] Borzio R, Mulchandani N, Pivec R, Kapadia BH, Leven D, Harwin SF, et al. Predictors of septic arthritis in the adult population. *Orthopedics*. 2016; 39: e657-e663. doi: 10.3928/01477447-20160606-05.
- [12] Jennings JM, Dennis DA, Kim RH, Miner TM, Yang CC, McNabb DC. Falsepositive cultures after native knee aspiration: true or false? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1840-1843. doi: 10.1007/s11999-016-5194-4.
- [13] Hindle P, Davidson E, Biant LC. Septic arthritis of the knee: the use and effect of antibiotics prior to diagnostic aspiration. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012; 94: 351-355. doi: 10.1308/003588412X13171221591015.
- [14] Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Threedecade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine*. 2014; 81: 438-440. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.05.001.
- [15] Koulaouzidis A, Leontiadis GI, Abdullah M, Moschos J, Gasem J, Tharakan J, et al. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20: 1055-1060. doi: 10.1097/MEG.0b013e328300a363.
- [16] Ceja-Picazo SU, Fuentes-Figueroa S, Rivera-Villa AH, et al. [Leucocyte esterase as a diagnostic tool for an infectious disease of the knee]. *Acta Ortop Mex*. 2016; 30: 302-306.
- [17] Jalava J, Skurnik M, Toivanen A, Toivanen P, Eerola E. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 287-289.
- [18] Moser C, Andresen K, Kjerulf A, Salamon S, Kemp M, Christensen JJ. Infective arthritis: bacterial 23S rRNA gene sequencing as a supplementary diagnostic method. *Open Microbiol J*. 2008; 2: 85-88. doi: 10.2174/1874285800802010085.
- [19] Yang S, Ramachandran P, Hardick A, Hsieh YH, Quianzon C, Kuroki M, et al. Rapid PCR-based diagnosis of septic arthritis by early Gram-type classification and pathogen identification. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 1386-1390. doi: 10.1128/JCM.02305-07.

Konstantinos Malizos, Georgios Komnos, Antonios Koutalos

问题 3: 浅表 SSI 如何与深部 SSI(即 PJI)相区分?

建议: 没有发现单一的客观临床试验或影像检查方法来区分浅表 SSI、深部 SSI 和 PJI。我们推荐应用临床评估、感染相

关检查和尽早进行关节穿刺方法来指导决策。

证据等级：有限。

代表投票：同意：96%；反对：3%；弃权：1%。全体一致，一致共识。

阐释

SSI 是切口部位感染，发生在手术后 30 天内，如果体内有内植物留在原位，则定义在 1 年内^[1,2]。SSI 常用的定义于 1999 年由 CDC 标准确定^[1]，它们通常分为浅表切口、深部切口和器官/间隙 SSI^[2,3]。Parvizi 等提出了 PJI 的新定义(2018 年)(见问题 1, 图 2-2-1)^[4]，这一新的基于评分的定义替代了之前的定义^[5]，并且这是基于循证医学证据的，具有经外部验证的标准。

比较上述定义可以发现，诊断 SSI 的 CDC 标准主要基于临床评估和组织病理学发现，而诊断 PJI 的标准也包括实验室结果。在临床、实验室或影像检查方面不能可靠地区分 SSI 和 PJI，即使是 SSI 的 3 种不同亚型也难以区分。此外，浅表 SSI 的诊断标准，如压痛、发红、局部肿胀和局部发热等指标，观察者间一致性也较低^[6]。在 CDC 的定义中，高于 38.0℃ 的发热被认为是切口深部 SSI 的临床症状^[2]。还存在其他伤口评分系统，例如 ASEPSIS (additional treatment, 需要额外治疗; serous discharge, 浆液渗出; erythema, 红斑; purulent exudate, 化脓性渗出物; separation of the deep tissues, 深层组织分离; isolation of bacteria, 分离出细菌; stay as inpatient prolonged over 14 days, 住院时间延长超过 14 天)。然而，无论是 CDC 的定义还是 ASEPSIS 标准都无法鉴别浅表和深部切口或器官/间隙的 SSI^[7]。有一小样本量的膝关节病例研究显示：浅表感染的临床伤口评分(外科伤口评分法)低于深部感染^[8]。尽管有这一发现，但研究中所观察到的差异无统计学意义^[8]。

我们可以假设 PJI 对应于器官/间隙 SSI，这样即可以尝试区分浅表 SSI 和带有 TJA 器官/间隙 SSI。联邦医疗保健感染控制实践咨询委员会的一个工作组在 2011 年和 2012 年对国家医疗保健安全网络(National Healthcare Safety Network, NHSN) SSI 定义进行了全面审议。他们支持 NHSN 采用 ICM 对 PJI 的定义，将其视为包含髋关节和膝关节成形假体的“器官/间隙”SSI^[9]。

关节成形术后伤口渗液可能由血肿、血清肿、脂肪坏死或深部感染引起，它可能是 PJI 的危险因素(OR 35.9; 95%CI 8.3~154.6)^[10,11]。持续伤口引流可能因污染而导致深部感染^[12-14]，这促使 2013 年 ICM 提出在手术后持续渗液 5 天内即应进行外科处理^[15]。在 Zimmerli 的一篇综述中，提出 SSI 分类应指导手术治疗的选择^[16]。有创操作如 TJA 或关节穿刺术后 1 个月内发生的感染，被归类为治疗干预后早期 PJI^[16]。急性血源性 PJI 发生在术后平稳期，症状出现 3 周或更短时间^[16]。慢性 PJI 定义为症状持续超过 3 周的感染，或在假体植入后 1 个月后诊断出的 SSI^[16]。术

后早期和急性血源性 PJI 通常可以采用假体保留措施进行治疗，而慢性 PJI 则因生物膜形成而需要去除假体^[16]。

复习文献可知，没有单一客观的无创临床测试或影像学方法可以区分浅表 SSI 和早期深部 PJI。虽有几项研究涉及 SSI 或 PJI 的危险因素，但都无法区分这两种情况^[9,17]。我们推荐临床判断结合早期关节穿刺来指导临床诊疗，选择进行清创、抗生素治疗及 DAIR，或只进行浅表清创术。由于 PJI 后的破坏性后果，我们推荐外科医生应更积极选择 DAIR。手术医生还应该仔细区分缝线脓肿与浅深部 SSI，前者只在缝合点处有轻微炎症或少量分泌物。这种区分可以指导外科医生进行恰当的治疗。没有深部间隙感染的患者只需进行浅表冲洗和清创。相比之下，DAIR 更适用于深部感染患者。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献：

- [1] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. 1999. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97-134. doi: 10.1016/S0196-6553(99)70088-X.
- [2] Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 13: 606-608. doi: 10.1017/S0195941700015241.
- [3] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [4] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309-1314.e2.
- [5] Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [6] Allami MK. Superficial incisional infection in arthroplasty of the lower limb: interobserver reliability of the current diagnostic criteria. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87-B: 1267-1271. doi: 10.1302/0301-620X.87B9.16672.
- [7] Wilson AP, Treasure T, Sturridge MF, Grüneberg RN. A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis. *Lancet* (London, England). 1986; 1: 311-313. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90838-X.
- [8] Torres-Claramunt R, Gil-González S, Leal J, Hinarejos P, Pelfort X, Puig L, et al. A new score assessing the surgical wound of a TKA and its relation with pain, infection and functional outcome. *Acta Orthop Belg*. 2015; 81: 713-719.
- [9] Florschütz A V, Fagan RP, Matar WY, Sawyer RG, Berrios-Torres SI. Surgical site infection risk factors and risk stratification. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015; 23 Suppl: S8-S11.
- [10] Krackow KA. Persistent wound drainage after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1993; 8: 285-289. doi: 10.1016/S0883-5403(06)80091-4.
- [11] Barbari EF, Hanssen A D, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1247-1254. doi: 10.1086/514991.
- [12] Garbedian S, Sternheim A, Backstein D. Wound healing problems in total knee arthroplasty. *Orthopedics*. 2011; 34: e516-e518. doi: 10.3928/01477447-20110714-42.
- [13] Galat DD, McGovern SC, Larson DR, Harrington JR, Hanssen AD, Clarke HD. Surgical treatment of early wound complications following primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 48-54. doi: 10.2106/JBJS.G.01371.
- [14] Mortazavi SM, Hansen P, Zmistowski B, Kane PW, Restrepo C, Parvizi J. Hematoma following primary total hip arthroplasty: a grave complication. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 498-503. doi: 10.1016/j.arth.2012.07.033.
- [15] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-

B: 1450 - 1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
 [16] Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med.* 2014; 276: 111-119. doi: 10.1111/joim.12233.

[17] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Systematic review of risk prediction scores for surgical site infection or periprosthetic joint infection following joint arthroplasty. *Epidemiol Infect.* 2017; 145: 1738-1749. doi: 10.1017/S0950268817000486.

Alexander J. Shope, Aresh Hashemi-Nejad

问题 4: 如何将髌部化脓性关节炎与中毒性滑膜炎(暂时性滑膜炎)相区分?

建议: 目前,没有单一的诊断测试或操作可以用来区分化脓性髌关节炎和非化脓性中毒性滑膜炎。尽管已经创建了用于辅助临床决策的诊断流程,但还没有足够的证据支持它们在所有人群中的大规模推广,因此,在完全验证之前仍需要进行更多的研究。临床推理、评估和判断仍应成为医生在诊疗患者时区分这些病症的标准方法。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 88%;反对: 3%;弃权: 9%。绝对多数,强烈共识。

阐释

已行充分保守治疗的情况下,鉴别髌部化脓性关节炎和中毒性滑膜炎是一个权衡的过程,一则需要尽量减少不必要的有创检查,但漏诊感染会导致潜在的并发症和病死率。临床上,髌部化脓性关节炎和中毒性滑膜炎的表现存在重大重叠,没有单个检查或实验室结果可以充分区分这两者^[1,2]。事实上,即使确诊了髌部化脓性关节炎,实验室的检查数值也都可以在正常范围内^[3,4]。中毒性滑膜炎通常是一过性的,但未经诊断和治疗的脓毒性髌关节炎可导致多种破坏性后遗症,如软骨损伤、骨髓炎、骨坏死和败血症^[5]。多项研究试图确定和简化诊断程序,以便更好地指导临床决策和治疗。

尽管在髌部化脓性关节炎患者和中毒性滑膜炎患者之间没有一个可以统计量化的差异因素,但 Kocher 等构建了一个基于四个预测变量的临床算法^[1,5]。这些变量包括不能或拒绝负重、发热病史(定义为口腔温度 > 38.5℃)、WBC 计数 > 12 000/mm³ 和 ESR > 40 mm/h^[1]。该算法源于回顾性研究,而在同一机构进行了前瞻性验证^[6]。他们的结果显示,在回顾性和验证性研究中,不存在任何预测因素时预测发生率分别为 < 0.2% 和 2.0%,而当所有 4 个预测因素都存在时则预测发生率高达 99% 和 93%^[1,6]。

其他机构也进行了类似的回顾性研究,纳入了其他诊断变量,如 CRP 和影像学表现^[5,7,8]。Caird 等发现,CRP 是比 ESR 更强的预测因素,实际上是口腔温度之后的第二大预测因素^[5]。然而,除了 Kocher 等在同一个单位进行的验证研究之外,其初始预测模型的预测结果在所有人群研究中均未再获重复,即未达到原始描述相同的高达 99% 预测率^[4]。

当前可用数据的另一个限制在于其研究设计和使用的统计分析方法^[9]。对文献进行的系统评价发现,各研究

队列中患者群体的差异性不够,无法有效支撑所设的变量^[9]。在对比各研究时,有些研究本身的样本量受到质疑,这甚至被其他多项研究列为缺点^[5,8-10]。

多种多样的证据提示,目前没有确定的方法可以通过无创性检查来区分髌部化脓性关节炎和中毒性滑膜炎。因此,临床医生通过数据计算,影像学 and 实验室检查评估潜在髌部感染的患者时,仍需要有明智的判断力。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm * †. *J Bone Jt Surg Am.* 1999; 81: 1662-1670.
- [2] Nouri A, Walmsley D, Pruszczynski B, Synder M. Transient synovitis of the hip: a comprehensive review. *J Pediatr Orthop B.* 2014; 23: 32-36. doi: 10.1097/BPB.0b013e328363b5a3.
- [3] Cook PC. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease: an approach to the correct diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2014; 61: 1109-1118. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.002.
- [4] Luhmann SJ, Jones A, Schootman M, Gordon JE, Schoencker PL, Luhmann JD. Differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children with clinical prediction algorithms. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86: 956-962. doi: 10.2106/00004623-200405000-00011.
- [5] Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. *J Bone Jt Surg Am.* 2006; 7.
- [6] Kocher MS, Mandiga R, Zurakowski D, Barnewolt C, Kasser JR. Validation of a clinical prediction rule for the differentiation between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86A: 1629-1635. doi: 10.2106/00004623-200408000-00005.
- [7] Jung STMD, Rowe SMMD, Moon ESMD, Song EKMD, Yoon TRMD, Seo HYMD. Significance of laboratory and radiologic findings for differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip [miscellaneous article]. *J Pediatr Orthop.* 2003; 23: 368-372.
- [8] Singhal R, Perry DC, Khan FN, Cohen D, Stevenson HL, James LA, et al. The use of CRP within a clinical prediction algorithm for the differentiation of septic arthritis and transient synovitis in children. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93-B: 1556-1561. doi: 10.1302/0301-620X.93B11.26857.
- [9] Uzoigwe CE. Another look: is there a flaw to current hip septic arthritis diagnostic algorithms? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 1645-1651. doi: 10.1007/s11999-013-3142-0.
- [10] Sultan J, Hughes PJ. Septic arthritis or transient synovitis of the hip in children: the value of clinical prediction algorithms. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B: 1289-1293. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24286.

Luiz S. Marcelino Gomes, Noam Shohat, Sergio S. Zullo, Gilberto A. Pereira

问题 5: 什么临床表现(例如发热、红斑、活动范围受限)对诊断 PJI 最具敏感性和特异性?

建议: 疼痛是 PJI 中最敏感但不具特异性的临床表现。深部组织受累的迹象(即窦道、流脓、脓肿和广泛坏死)是最具特异性的表现。值得注意的是,基于所涉及关节(髋关节或膝关节),以及 PJI 发病时间和表现(即术后早期的、急性血源性的或慢性的 PJI)不同,临床表现也明显不同。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

患者首次就诊时临床表现是明显的,并且非常有助于评估可能的诊断,以及解释相关实验室检查结果的原因。已发表的 PJI 临床研究均是回顾性队列研究,仅纳入 PJI 患者而没有设立非感染组的比较队列。此外,他们笼统地报道了髋关节和膝关节急慢性感染的研究结果。因此,目前的临床研究结果用于制定 PJI 诊断指南的作用有限。

我们进行了一项系统评价以评估与 PJI 相关的主要临床发现及其诊断准确性。共搜索出 1 028 篇相关的文献,最终纳入 38 篇文献(4 467 名 PJI 患者)。

疼痛

疼痛是急性和慢性 PJI 中最常见的症状。这一发现本身证明了进一步评估以排除 PJI 的合理性,尤其是术后前 5 年内无菌性松动的发生频率较低时。虽然急性 PJI 的疼痛发生频率和强度较高,但疼痛可能是晚期感染最常见甚至是唯一的症状,尤其是低毒力慢性 PJI 病例。对于术后早期 PJI,手术创伤恢复过程相关的临床特征可能会掩盖 PJI 引起的疼痛表现。

发热

发热是一种特异的但不稳定的症状,容易受到术后间隔时间的显著影响。虽然发热在急性血源性感染期间发生率较高(75.5%),但早期术后 PJI 和晚期慢性 PJI 的发热率要低得多(分别为 32.5%和 14.0%)。应该强调的是,在 THA/TKA 生理恢复过程中,术后前 5 天内发热是一种常见的症状,即使在全身其他部位没有实际的感染性病灶^[1]。

关节周围炎症(即积液/肿胀、皮温高和红斑)

关节周围炎症的症状对 PJI 具有特异性,但应考虑特定关节(髋关节或膝关节)和术后间隔时间。作为表浅的关节,膝关节更容易出现早期可识别的炎症体征和症状。Zajons 等^[2]比较了感染性 TKA 与 THA 之间关节周围炎症的发生率,结果显示皮温高发生率分别为 50%和 14%,渗出生率分别为 75%和 29%。然而应该注意的是,即使是 TKA 术后正常恢复的情况,膝关节周围的皮温仍可

能升高^[3]。术后间隔时间也会对这些症状产生重大影响;与急性 PJI 相比,慢性 PJI 通常不出现关节周围炎症的表现,疼痛可能是这些感染患者的唯一表现。

浅表伤口异常(即延迟愈合、非脓性伤口渗出和浅表裂开)

浅表伤口异常虽然有时被描述为 PJI 的体征和症状,但首先应被视为手术伤口愈合紊乱或浅表 SSI 的表现。因此,其并不是诊断性发现,而是深部感染的危险因素。应该进行更密切的随访和早期干预,因为这些特征在确诊的早期术后 PJI 病例中发生率高达 44%^[4-8]。

深部受累(即窦道、脓疱、脓肿和广泛坏死)

深部受累是 PJI 相关的所有临床表现中特异性最高的(即特异性为 97%~100%,阳性预测值为 100%,准确性为 84.3%)。因此,当它们出现时,它们成为了 PJI 诊断的主要标准^[9]。

关节功能障碍(即僵硬和活动度减小)

关节功能障碍的报道不多且描述差异很大。Tande 等^[10]报道 39 例急性血源性 PJI 患者,与 100 例非感染对照组病例比较,关节功能障碍的敏感性为 20.5%(95%CI 9.3%~36.5%),特异性为 99.0%(95%CI 94.5%~100.0%)。在 Jacobs 等一项研究中,慢性 PJI 中关节功能障碍的发生率^[11]达到 41.7%(25/60)。Tseng 等^[12]报道的关节功能障碍发生率为 37.3%(22/59)。值得注意的是,这些研究未细分 THA 和 TKA。有趣的是,将 172 例 THA 与 148 例 TKA PJI 进行比较时,Zajons 等^[2]发现膝关节功能障碍的发生率为 74%(128/172),而髋关节为 85%(126/148)。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Ghosh S, Charity RM, Haidar SG, Singh BK. Pyrexia following total knee replacement. *Knee*. 2006; 13: 324-327. doi: 10.1016/j.knee.2006.05.001.
- [2] Zajons D, Wuthe L, Tiepolt S, Brandmeier P, Prietzel T, von Salis-Sogliano GF, et al. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: a 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg*. 2015; 9: 20. doi: 10.1186/s13037-015-0071-8.
- [3] Zeng Y, Feng W, Qi X, Li J, Chen J, Lu L, et al. Differential knee skin temperature following total knee arthroplasty and its relationship

- with serum indices and outcome: a prospective study. *J Int Med Res.* 2016; 44: 1023–1033. doi: 10.1177/0300060516655237.
- [4] Surin VV, Sundholm K, Bäckman L. Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg Br.* 1983; 65: 412–418.
- [5] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247–1254.
- [6] Petti CA, Stoddard GJ, Sande MA, Samore MH, Simmon KE, Hofmann A. The suspected infected prosthetic joint: clinical acumen and added value of laboratory investigations. *PLoS One.* 2015; 10: e0131609. doi: 10.1371/journal.pone.0131609.
- [7] Jenny JY, Adamczewski B, De Thomasson E, Godet J, Bonfait H, Delaunay C. Can the presence of an infection be predicted before a revision total hip arthroplasty? Preliminary study to establish an infection score. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016; 102: 161–165. doi: 10.1016/j.otsr.2015.12.017.
- [8] Berbari EF, Osmon DR, Carr A, Hanssen AD, Baddour LM, Greene D, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 8–16. doi: 10.1086/648676.
- [9] Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect.* 2012; 65: 541–548. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.018.
- [10] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2016; 129: 221.e11–20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.
- [11] Jacobs AME, Van Hooff ML, Meis JF, Vos F, Goosen JHM. Treatment of prosthetic joint infections due to *Propionibacterium*. Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. *Acta Orthop.* 2016; 87: 60–66. doi: 10.3109/17453674.2015.1094613.
- [12] Tseng SW, Chi CY, Chou CH, Wang YJ, Liao CH, Ho CM, et al. Eight years experience in treatment of prosthetic joint infections at a teaching hospital in Central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 45: 363–369. doi: 10.1016/j.jmii.2011.12.014.

Javad Mortazavi, Erik Hansen

问题 6: 术中见脓是否应该作为 PJI 的明确标志?

建议: 术中见脓不应被视为 PJI 的确切标志。脓液的定义是主观的,既非 PJI 的敏感性,也非特异性的诊断指标。以术中见脓作为 PJI 的诊断标准需要对感染形成的脓液进行有效的客观定义。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 75%;反对: 22%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

“化脓”定义为脓液的存在,通常被认为是 PJI 的明确标志,并且许多研究已将术中见脓作为诊断 PJI 的独立标准^[1-4]。IDSA 在关于 PJI 的诊断和管理的临床实践指南中表明,假体周围没有其他已知病因,若出现化脓可以作为 PJI 的独立诊断标准^[5]。然而,考虑将内植物周围化脓作为感染的确定标志似乎存在以下几个缺点。

首先,化脓的确定是基于外科医生的主观判断。尽管大多数外科医生对明显脓性的液体没有异议,但他们将浑浊的液体确定为脓液时会有不同的评判标准。因此,化脓的定义是主观的,对脓性分泌物的评估和分类基于外科医生的练习、经验和其他因素。文献证实了未使用客观标准诊断 PJI 可显著增加报道的感染率^[6,7]。

其次,既往文献报道了在未感染的正常关节和关节置换术后均有脓液出现或浑浊的关节液存在^[8-12]。浑浊的黄色液体可能代表富含嗜中性粒细胞的液体,这种液体是感染性炎症反应的一部分^[13],但也可见于非感染性疾病,如结晶沉积疾病^[14,15]。虽然现代生物材料相对惰性,但在某些患者中它们仍可能释放出引起炎症反应的颗粒^[16]。此外,MoM 摩擦界面^[8-10]失败的患者,或者由于锥度电化学腐蚀导致失败^[11]的患者都可能存在脓液,但这并不代表 PJI。此外,也有报道 MoM 关节置换术失败并发感染和单纯 MoM 失败之间通过假体周围的液体或组织的肉眼判断是无法区分的^[17,18]。

第三,结果显示化脓诊断 PJI 的敏感性和阳性预测值

分别为 0.82 和 0.91,但是特异性和阴性预测值非常低(分别为 0.32 和 0.17)。与术后早期 PJI(0.66)相比,急性血源性 PJI 和迟发性 PJI 的术中见脓这一临床表现的敏感性显著更高(分别为 0.92 和 0.89)^[19],但仍然不足以将它作为 PJI 的明确标志。

第四,术后早期的关节液通常是被血液污染的,该阶段评估分泌物为脓性是非常困难的^[19]。

第五,研究表明全身炎症反应的强度与受累关节中脓性分泌物之间没有相关性。Alijanpour 等^[19]证实了 467 例患者的 ESR 和 CRP 水平与关节液中中性粒细胞百分比和出现化脓之间无相关性。然而,研究显示关节液中中性粒细胞计数与脓性分泌物有相关性,原因是脓性分泌物多由坏死的中性粒细胞组成。

因此,在没有客观定义的情况下,很难将术中见脓视为一个简单的二分变量。外科医生对假体周围液体的主观意见可能因其临床印象或对误诊 PJI 的后果担忧而有所不同。此外,PJI 对患者的健康和生活质量有严重影响,因为患者可能需要接受额外的外科手术和长期抗生素治疗。因此,对疑似 PJI 的患者,外科医生应谨慎地应用主观标准来判定或排除。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1247–1254.
- [2] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88 Suppl 4: 138–147. doi: 10.2106/JBJS.

- F.00609.
- [3] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654-663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [4] Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90: 1869-1875. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
- [5] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection; clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [6] Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 97-132; quiz 133-134; discussion 96.
- [7] Allami MK, Jamil W, Fourie B, Ashton V, Gregg PJ. Superficial incisional infection in arthroplasty of the lower limb. Interobserver reliability of the current diagnostic criteria. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 1267-1271. doi: 10.1302/0301-620X.87B9.16672.
- [8] Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ. Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 443-446. doi: 10.2106/JBJS.H.00603.
- [9] Browne JA, Bechtold CD, Berry DJ, Hanssen AD, Lewallen DG. Failed metal-on-metal hip arthroplasties: a spectrum of clinical presentations and operative findings. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2313-2320. doi: 10.1007/s11999-010-1419-0.
- [10] Engh CA, Ho H, Engh CA. Metal-on-metal hip arthroplasty: does early clinical outcome justify the chance of an adverse local tissue reaction? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 406-412. doi: 10.1007/s11999-009-1063-8.
- [11] Bonnaig NS, Freiberg RA, Freiberg AA. Total hip arthroplasty with ceramicon-ceramic bearing failure from third-body wear. *Orthopedics*. 2011; 34: 132. doi: 10.3928/01477447-20101221-36.
- [12] Kim TY, Kim SJ, Lee YK, Koo KH. Accumulation of fatty marrow in the osteonecrotic hip mimicking joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 877-882. doi: 10.1007/s11999-011-2048-y.
- [13] Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The role of neutrophils in the immune system; an overview. *Methods Mol Biol*. 2014; 1124: 3-10. doi: 10.1007/978-1-62703-845-4_1.
- [14] Dougherty SH. Pathobiology of infection in prosthetic devices. *Rev Infect Dis*. 1988; 10: 1102-1117.
- [15] Archibeck MJ, Rosenberg AG, Sheinkop MB, Berger RA, Jacobs JJ. Gout-induced arthropathy after total knee arthroplasty: a report of two cases. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 377-382.
- [16] Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 1998; 80: 268-282.
- [17] Judd KT, Noiseux N. Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty. *Iowa Orthop J*. 2011; 31: 59-63.
- [18] Watters TS, Eward WC, Hallows RK, Dodd LG, Wellman SS, Bolognesi MP. Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 1666-1669. doi: 10.2106/JBJS.I.01208.
- [19] Alijanipour P, Adeli B, Hansen EN, Chen AF, Parvizi J. Intraoperative purulence is not reliable for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1403-1406. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.005.

Juan C. Martinez Pastor, Derek Amanatullah, Stuart Goodman, Ester Garcia Oltra, Marta Sabater Martos, Jake A. Mooney

问题 7: 无菌性松动是否与未确诊的 PJI 有关?

建议: 有些无菌性松动是培养阴性的感染。当应用分子生物学方法筛查时, 多达 10% 的培养阴性的病例可检测出细菌。但这与未确诊的感染导致无菌性松动是否相关尚不清楚。理解这一问题时需要清楚细菌培养作为检测感染的金标准时能力有限。分子技术如二代测序, 在这方面的作用有待探讨。

证据级别: 有限。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 8%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

假体松动是关节置换术后翻修的最常见适应证之一。鉴别 PJI 和无菌性松动对选择合适的治疗手段非常重要。在没有临床或实验室感染证据的情况下, 如果出现与假体松动相关的 X 线发现或临床表现, 则认为松动是无菌性的。应用放射学手段检查松动有较高的特异性和阳性预测值, 但敏感性及阴性预测值低, 不能应用于排除松动^[1]。

微生物有可能生长在内植物表面或周围, 但没有引起感染的迹象或症状, 表现为无菌性松动。几项前瞻性和回顾性研究证实, 至少有一部分无菌性松动病例与较高的细菌培养阳性率有关。据报道, 在假定的无菌性翻修术中, 非预期阳性培养 (unexpected positive culture, UPC) 的发生率为 5.9%~23.9%^[2-14]。这种差异可能主要是由于样本量小、培养方法不同 (通过 PCR 检测细菌学 16S 核糖体 RNA、超声裂解液体培养和常规液体和软组织培养技术)、实验室污染率以及每项研究中纳入患者的异质性 (聚乙烯磨损、脱位、骨折和假体松动等^[2,5])。Kempthorne 等

报道的一项前瞻性病例对照研究中, 比较无菌性松动患者和因其他原因接受翻修手术的患者 (对照组), 阳性培养率为 15%^[2]。

一些学者认为早期的无菌性松动与隐匿的 PJI 有关^[3,7,11]。Ribera 等以及 Fernandez Sampedro 等已经观察到假体周围病原微生物分布与假体使用年限之间的相关性, 这支持了由隐匿的 PJI 引起的早期松动的可能性^[3,11]。在已报道的研究中, 关于 UPC 对患者预后的影响没有达成共识。一些学者已经证实, 即使是单一的术中培养阳性也与术后失败有关, 特别是与早期松动有关^[11,12]。另一方面, Portillo 等已经发现, 在无菌性松动的翻修中低毒性病原菌的生长与早期失败并不相关^[8]。

虽然假体周围组织或关节液的术中培养是评估感染的传统实验室检测方法, 但已充分证实微生物培养并非是一种完美的细菌学检测方法, 因为在临床上明显判断为感染的病例中, 有高达 15% 的患者未能培养出细菌^[15]。近年来由于分子生物学方法的应用, 提高了无菌性松动病例的细菌检测阳性率。一项对 74 个培养阴性的无菌内植物

的研究表明,在应用 PCR 进行筛选后,9 例(12%)存在细菌^[16]。

文献中已深入讨论了传统培养方法和分子生物学方法检测内植物细菌感染的差异^[17]。已提出了许多理论来解释临床感染病例中细菌培养阴性的原因,包括预防性抗生素治疗的干扰、生物膜的生长特点和培养时间不足。无论什么原因,通过培养检测 PJI 似乎是一个敏感度不够高的诊断手段。

将分子生物学技术与培养进行比较的研究一直存在的局限性是无法进行完全脱氧核糖核酸测序。没有这些额外的信息,无法确认样本之间培养阳性和 PCR 阳性的一致性。此外,培养阴性和 PCR 阳性的原因尚不清楚。进行了全 DNA 测序的研究发现,培养的优势菌种、通过 PCR 分析发现的优势菌种和 PJI 中常见的菌种之间存在显著差异^[16]。污染对分子方法的影响仍不明确。一项细致的研究直接解决了这个问题,发现假体周围组织的培养结果和 16S rRNA - PCR 的结果没有显著差异^[18]。

解释培养阴性但 PCR 阳性的临床感染病例的另一种理论是内毒素的作用。内毒素的检测限值与刺激阈值相当,可能导致无法识别内毒素^[19]。内毒素单独存在时就可表现为无菌性松动^[20],其也可以黏附在钛颗粒和假体表面^[21]。在细菌被彻底根除的情况下,细胞碎片可能产生假阳性的 PCR 结果,残留的内毒素可能引发局部炎症反应,导致培养阴性的假体松动^[22]。

显然,先进的现代分子技术比传统的微生物培养可以更快的速度和更高的多样性检测“无菌关节”中的病原微生物。之前怀疑为无菌性松动的病例中很可能存在更多的 PJI 病例。需要进行更详细的研究,以确定感染引起的松动的真实发生率,并试图区分培养和 PCR 均阳性以及培养阴性和 PCR 阳性感染的确切致病过程。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Abrahams JM, Kim YS, Callary SA, et al. The diagnostic performance of radiographic criteria to detect aseptic acetabular component loosening after revision total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99B: 458-464. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-0804.R1.
- [2] Kempthorne JT, Ailabouni R, Raniga S, Hammer D, Hooper G. Occult infection in aseptic joint loosening and the diagnostic role of implant sonication. *Biomed Res Int.* 2015; 2015. doi: 10.1155/2015/946215
- [3] Ribera A, Morata L, Moranas J, et al. Clinical and microbiological

- findings in prosthetic joint replacement due to aseptic loosening. *J Infect.* 2014; 69: 235-243. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.003.
- [4] Padegimas EM, Lawrence C, Narzikul AC, et al. Future surgery after revision shoulder arthroplasty: the impact of unexpected positive cultures. *J Shoulder Elb Surg.* 2017; 26: 975-981. doi: 10.1016/j.jse.2016.10.023.
- [5] Barrack RL, Aggarwal A, Burnett RSJ, et al. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 94-99. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.029.
- [6] Jacobs AME, Bénard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JHM. The unsuspected prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1482-1489. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2016-0655.R2.
- [7] Bereza PL, Ekiel A, Auguściak-Duma A, et al. Identification of asymptomatic prosthetic joint infection; microbiologic and operative treatment outcomes. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18: 582-587. doi: 10.1089/sur.2016.253.
- [8] Portillo ME, Salvadó M, Alíer A, et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3672-3678. doi: 10.1007/s11999-013-3200-7.
- [9] Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Löhr J. Is “aseptic” loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1599-1603. doi: 10.1086/425303.
- [10] Staats K, Kolbitsch P, Sigmund IK, Hobusch GM, Hollinka J, Windhager R. Outcome of total hip and total knee revision arthroplasty with minor infection criteria: a retrospective matched-pair analysis. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1266-1271. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.016.
- [11] Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Fariñas-Álvarez C, et al. 26 postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 232. doi: 10.1186/s12879-015-0976-y.
- [12] Saleh A, Guirguis A, Klika AK, Johnson L, Higuera CA, Barsoum WK. Unexpected positive intraoperative cultures in aseptic revision arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 2181-2186. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.010
- [13] Berend KR, Lombardi AVJ, Adams JB. Unexpected positive intraoperative cultures and gram stain in revision total hip arthroplasty for presumed aseptic failure. *Orthopedics.* 2007; 30: 1051-1053.
- [14] Kelly JD, Hobgood ER. Positive culture rate in revision shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 2343-2348. doi: 10.1007/s11999-009-0875-x.
- [15] Garvin K, Hanssen A. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J Bone Jt Surg Am.* 1995; 77: 1576-1588.
- [16] Kobayashi N, Procop GW, Krebs V, Kobayashi H, Bauer TW. Molecular identification of bacteria from aseptically loose implants. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1716-1725. doi: 10.1007/s11999-008-0263-y.
- [17] Wasko MK, Goodman SB. Emperor's new clothes: is particle disease really infected particle disease? *J Orthop Res.* 2016; 34: 1497-1504. doi: 10.1002/jor.23292
- [18] Bjerkan G, Witsø E, Nor A, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol.* 2012; 61: 572-581. doi: 10.1099/jmm.0.036087-0
- [19] Hitchins VM, Merritt K. Decontaminating particles exposed to bacterial endotoxin (LPS). *J Biomed Mater Res.* 1999; 46: 434-437. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(19990905)46:3<434::AID-JBM17>3.0.CO;2-L.
- [20] Bi Y, Seabold JM, Kaar SG, et al. Adherent endotoxin on orthopedic wear particles stimulates cytokine production and osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 2082-2091. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.11.2082.
- [21] Ragab AA, Van De Motter R, Lavish SA, et al. Measurement and removal of adherent endotoxin from titanium particles and implant surfaces. *J Orthop Res.* 1999; 17: 803-809. doi: 10.1002/jor.1100170603.
- [22] Sundfeldt M, Carlsson L V., Johansson CB, Thomsen P, Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop.* 2006; 77: 177-197. doi: 10.1080/17453670610045902

Geert Meermans, Brian Hamlin, Ed McPherson

问题 8: PJI 是否可被划分为高毒力或低毒力感染? 如果可以,每个感染等级的定义是什么?

建议: 是的,可以对 PJI 进行评分和感染等级划分。目前,我们建议先使用 McPherson 方案进行分级,因为这一评价方案证明,临床结果与恶化的宿主病情和肢体情况评分紧密相关。我们建议先使用这一方案(或者是修订版)进行等级评分,直到国际性的专家工作组建立起专业性的分级系统。

证据水平：中等。

代表投票：同意：74%；反对：12%；弃权：14%。绝对多数，强烈共识。

阐释

PJI 严重程度取决于多种因素，包括：感染持续时间（即急性、急性血源性或慢性）、患者（即宿主）抵抗感染的能力、感染关节周围软组织情况、肢体愈合的能力以及病原菌的“侵袭能力”。

感染持续时间与生物膜的形成有关。急性感染本质上是与生物膜无关的感染。其特征性表现为突然发作，疼痛迅速增加，显示出明显的感染迹象，有时可出现全身反应，甚至出现脓毒性休克。早期彻底的清创手术可成功治疗急性 PJI。假体保留的远期成功取决于多种因素，包括干预时机的早晚、宿主合并症和局部伤口愈合情况。

相反，慢性 PJI 涉及生物膜的形成。这一点很重要，因为由生物膜形成的 PJI 的临床表现与急性（非生物膜）感染明显不同。在生物膜相关感染中，细菌和（或）真菌黏附在内植物上，定植并扩张性增殖。一旦菌落达到一定大小（主要受基因影响），菌落就会发生变形而形成生物膜菌落（通过表型表达）。然后，生物膜包裹着内植物，侵蚀周围的骨骼，最终进入髓腔。此外，生物膜菌落对抗生素有很高的抵抗力，因此对常用抗生素的 MIC 抗性增加了 1 500~10 000 倍。

生物膜相关感染的临床表现反映了生物膜的进展，这包括疼痛逐渐加重和关节周围肿胀，以及局部皮温升高。当边缘侵蚀性骨髓炎影响内植物稳定性时，会导致功能受限。生物膜内的细菌可侵蚀关节周围软组织，造成多个间室脓肿，破坏重要的关节韧带、肌腱和肌肉。通常，深部脓肿会侵蚀皮肤表面，形成慢性窦道。成熟生物膜的形成时间是不同的，但对于有关节假体的患者来说，在感染发生后的几天内就可以形成。生物膜的形成速度取决于宿主免疫和肢体的健康程度（即局部切口愈合情况）。特别的，由于患者没有系统性反应，生物膜相关感染被认为是“惰性”感染。这是因为生物膜相关感染并不表现出内毒性或外毒性中毒反应。必须通过假体移除、邻近软组织和骨组织清除的根治性清创手术治疗生物膜相关 PJI。这可以应用一期或二期翻修来完成。一期和二期翻修的选择也是取决于宿主和肢体的健康状况，可对其进行评分和评级。总的来说，生物膜相关感染比急性感染对骨骼肌肉系统造成的内部损伤更大。因此，许多内科医生和外科医生认为长期存在的慢性生物膜的感染是更为严重的感染。

人类免疫系统在急性和慢性感染的控制和清除方面最为关键。一般来说，宿主一般状况越差，免疫系统越弱，因此感染/疾病的严重程度越高。有许多内科情境、药物和治疗方法可以抑制免疫系统功能而改变 PJI 的进程^[1]。过去 40 年来，文献中已列举出这些被证实会增加感染风险的疾病。

分级方案

从 20 世纪 90 年代末至今，已有多种宿主一般情况分级和 PJI 分类方法。一些学者，包括 Tsukayama、McPherson、Hanssen 和 Wimmer，已经提出了 PJI 的分级系统^[2-7]。这些是基于对宿主一般情况进行评估的回顾性研究（即宿主分级），将宿主等级与不良预后相关联。McPherson 等在 THA 和 TKA 中，将较低的宿主分级和肢体评分与预后不良相关联^[4,5]。Bryan 等在最近的回顾性研究中通过 Kaplan-Meier 生存分析证实了这一点^[8]。最近，另一项针对慢性感染应用二期髋翻修的研究表明，感染复发直接与宿主一般状况有关^[9]。一般来说，许多感染研究学会，如欧洲骨与关节感染协会（European Bone and Joint Infection Society, EBJIS），正在采用宿主免疫分级和肢体评分作为比较临床预后的手段。通过这种方式可以根据确定的分级系统，制订 PJI 患者的进一步治疗策略，类似于癌症治疗。

肢体软组织条件也是感染治疗的重要因素。软组织状态不佳与愈合不良和持续性感染有关。影响愈合的因素有很多，包括动脉和静脉功能不全、感觉和运动神经病变、软组织缺损和组织质量差[如放疗、烧伤和（或）多处既往切口]。无论如何测量，较差的“肢体评分”与预后评分降低相关。已有可量化的参数和支持这一观念的回顾性数据。迄今为止，McPherson 模式是唯一一个评估肢体健康的系统，并且显示了更低的肢体评分与更差的预后功能相关^[4,5,9]。

病原微生物的毒性很难量化和鉴定。容易形成生物膜并能够持续存在的病原微生物，可通过多种方式黏附在内植物表面并形成生物膜。相比之下，引起急性感染的病原微生物常会产生毒素，导致全身性中毒甚至休克。Vasso 将低度感染定义为不会引起系统性症状的感染^[10]。症状有时定义并不清。实验室血清学指标可能有轻微升高，病原菌培养可能难以生长。培养出来的微生物通常是一种低毒性的病原菌，如表皮葡萄球菌或丙酸杆菌（原为痤疮丙酸杆菌）。相比之下，目前文献中关于高毒力的感染报道较少^[11]。可以推断，这可能是由导致全身性疾病/败血症的病原菌引起的，或有剧烈的症状（即剧烈疼痛、肿胀、渗出等）。目前，没有量化这些参数的方法。医学上的进步，如第三代和第四代脱氧核糖核酸测序，将有助于确定与“毒性”和导致不良预后相关的基因序列。只有这样，我们才能真正“评估”入侵病原微生物的毒力。

结论

总之，有充分的数据支持 PJI 分级的概念。支持 PJI 严重性分级的数据本质上是回顾性的。目前还没有一个获得广泛共识的国际评级系统。我们的建议是，利用现有

的工具和数据,组建一个国际工作组以建立 PJI 分级系统。随着新诊断工具的应用和随访预后数据的获取,应每 5 年审查和升级一次评分系统。目前,McPherson 评分模式已经在过去的 3~5 年中在全球范围内广泛应用。我们推荐以该系统(或修订后的版本)为起点,国际工作组建立一个大多数人认可的分级系统。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 105-109. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.027.
- [2] Anagnostakos K, Schmid NV, Kelm J, Grün U, Jung J. Classification of hip joint infections. *Int J Med Sci*. 2009; 6: 227-233.
- [3] Fehring KA, Abdel MP, Ollivier M, Mabry TM, Hanssen AD. Repeat two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic knee infection is dependent on host grade. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 19-24. doi: 10.2106/JBJS.16.00075.
- [4] McPherson EJ, Tontz W, Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, et al. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop*. 1999; 28: 161-165.
- [5] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 8-15.
- [6] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 512-523.
- [7] Wimmer MD, Randau TM, Friedrich MJ, Ploeger MM, Schmolder J, Strauss AC, et al. Outcome predictors in prosthetic joint infections: validation of a risk stratification score for prosthetic joint infections in 120 cases. *Acta Orthop Belg*. 2016; 82: 143-148.
- [8] Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty: improved results with contemporary management. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2011-2018. doi: 10.2106/JBJS.16.01103.
- [9] McPherson E, Chowdhry M, Dipane M, Kenney S. Coating of cementless stems with commercially pure antibiotic-loaded calcium sulfate reduces infection rate in revision total hip arthroplasty. *Orthopaedic Proceedings* 2017; 99-B: 51-51. doi: 10.1302/1358-992X.2017.22.051.
- [10] Vasso M, Schiavone Panni A. Low-grade periprosthetic knee infection: diagnosis and management. *J Orthop Traumatol*. 2015; 16: 1-7. doi: 10.1007/s10195-014-0294-y.
- [11] Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 332-341. doi: 10.1093/cid/civ286.

2.2 流程

Timothy L. Tan, Javad Parvizi, Craig J. Della Valle, Noam Shohat

问题 1: 你是否同意由 AAOS 提出的 PJI 诊断流程?

建议: 是的。自 AAOS 提出 PJI 诊断流程以来,大量新的检测方法和诊断模式都已变得可行。所推荐的具有循证依据的且已被验证的诊断流程包括: AAOS 指南和 2013 年 ICM 指南。仍然被推荐的是逐步式诊断流程: 首先从血清学标志物开始,之后选择更加特异性和有创性的检验。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 73%;反对: 23%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

由 AAOS 提出的 PJI 诊断指南为临床医生提供了许多有用的指标,构建了诊断框架^[1,2]。在 2013 年 ICM 只对该指南做了少许修改,绝大多数内容都被推崇且沿用^[3]。虽然现有诊断流程被广泛接受,但其并不是 100%基于循证证据,也不是 100%经过验证的。近些年,虽然一些新的滑液标志物^[4]、血清学标志物和分子标志物^[5-10]被相继提出,但这其实反而给很多医生带来更多的困惑: 医生们并不确定应该如何将这些检测手段相互契合应用到临床操作中,融入到已经形成的诊断体系中。

随着新诊断检测手段的提出和现有指南的亟待验证,我们提出,扩大现有指南,发展基于循证证据的,经过验证的诊断流程。工作小组已经开展多中心研究,旨在通过随机森林法和多因素回归分析建立具有相对权重比的阶梯

式诊断流程,通过相对权重决定诊断每一步中应涉及哪些变量。最终,新的流程与之前提出的流程在很多方面一致,比如,首先进行血清学检测,之后再行有创检测。之前使用多重标准裁定分析方法的系列研究发现: 该诊断流程中血清学检测优先,之后关节腔穿刺,是目前最高效的 PJI 诊断方法^[11]。

评估 PJI 的阶梯式诊断流程第一步应进行血清学检测,包括 CRP、D-二聚体和 ESR;如果三项中至少一项指标上升,或是临床高度可疑感染,临床医生应行关节腔滑液相关检测,包括关节腔滑液 WBC 计数和分类、LE 检测。翻修手术前仍未完全确定为 PJI,抑或是关节腔穿刺液量少或位置深在,干抽无液可以借助术中发现协助诊断,包括脓液、病理学检查、NGS 或单次培养结果阳性。这一诊断流程在一组独立患者研究队列中已得到正式验证,结果表明该诊断流程具有高敏感性(96.9%, 95%CI 93.8~

98.8)和高特异性(99.5%,95%CI 97.2~100)。

关节置换术后患者出现疼痛时,不能够忽略感染的可能性。第一步,评估患者自身危险因素、临床表现及血清学标志物,其中后两项敏感性高,但这两项的特异性还不足以将假阴性降至最低。多中心研究发现,近13%的PJI可以通过第一步的检查结合窦道的出现得到确诊。由于约2.5%PJI感染患者血清学检测并无异常,为了增加诊断的敏感性,将临床表现和患者危险因素(如术前概率)纳入考量显得十分重要^[12]。接下来的一步涉及有创的关节滑液检测,这项检查的敏感性和特异性更高。绝大多数(近65%)的PJI可以通过关节腔穿刺和滑液检测分析所识别。至此,如果PJI仍无法被确诊或排除,则需要借助术中发现(第三步),近17%PJI需要通过结合术中发现(包括培养、病理、术中表现和NGS)才能确诊。

需要注意的是,有时即使完成了前三步检测,仍无法判定是否为PJI,抑或是即使做了滑液检测却没有结果。临床工作中,这类患者并不少见,其诊断具有挑战性。对于这些无明显感染的边缘患者,需要进一步的研究和新型检测手段来协助诊断。需要注意的是,在以下几种情况中,目前所提出的感染诊断流程及定义可能并不准确,一些检测需要修改:局部组织不良反应,晶体沉积关节病,炎性关节成形术,生长缓慢病原菌导致的PJI,如:痤疮丙酸杆菌。虽然如此,我们希望这个基于循证证据且被验证过的感染诊断流程的引入,可以简化PJI诊断这一极具挑战的流程,并对最近PJI诊断的进展做出解释。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18: 771-772.
- [2] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1355-1357. doi: 10.2106/JBJS.9314ebo.
- [3] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 77-83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040.
- [4] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3254-3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [5] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [6] Saleh A, George J, Faur M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res*. 2018; 7: 85-93. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323.
- [7] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [8] Ahmad SS, Hirschmann MT, Becker R, Shaker A, Ateschrang A, Keel MJB, et al. A meta-analysis of synovial biomarkers in periprosthetic joint infection: Synovasure™ is less effective than the ELISA-based alpha-defensin test. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018; 26: 3039-3047. doi: 10.1007/s00167-018-4904-8.
- [9] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [10] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltentfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [11] Diaz-Ledezma C, Lichstein PM, Dolan JG, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection in Medicare patients: multicriteria decision analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3275-3284. doi: 10.1007/s11999-014-3492-2.
- [12] Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 487-491. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00179.x.

Mahmoud Abdel Karim, Derek Ward, Jonathan Danoff

问题 2: 翻修术前行髋关节或膝关节腔穿刺术有无禁忌证?

建议: 作为检查患者是否为感染的手段之一,膝关节或髋关节穿刺术尚无明确的禁忌证。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

关节腔穿刺是对疑似关节感染患者进行的最重要的检查之一。诸多研究已经证明关节腔穿刺有助于诊断PJI。事实上,关节腔穿刺是诊断PJI的初始步骤,这一点在国际感染共识推荐的诊疗流程和此文很多地方所体现。

然而,这里的问题并不是说认识到关节腔穿刺在诊断PJI中的效用,而是去认识其可能的禁忌证。据我们所知,目前尚无专门针对此问题的公开研究。在临床实践中,大部分情况下矫形外科医生或其他医师会进行关节腔穿刺术,很少会避免穿刺。

避免关节腔穿刺,一种情况是关节周围存在正待明确

的蜂窝组织炎,若将针头穿过潜在的感染组织,很大可能会将细菌播散至更深的关节间隙,进而导致感染。目前尚无专门针对穿刺部位蜂窝组织炎或其他皮肤问题的研究。

另一种情况是患者正在使用抗凝药物。有几项研究讨论了针对服用抗凝药物患者进行关节腔注射或穿刺的相关事宜。大多数研究只针对关节腔注射,涉及关节腔穿刺时,其研究的患者数量远远少于注射的患者数量。在现有研究中,有几个低至中等质量的研究讨论了患者进行关节腔注射或穿刺时服用过抗凝药物的问题。这些研究并没有发现进行关节腔注射或穿刺时服用过抗凝药物会增加出血或感染等并发症的统计学差异。

Yui等回顾性分析了直接口服抗凝药物同时接受关

节腔穿刺或注射的患者^[1]。文中回顾了1 050例患者,未发现严重出血并发症。Ahmed等回顾性分析了进行治疗性抗凝处置且接受关节腔穿刺或注射的患者的临床记录,将其中INR>2.0(456例)的患者与INR<2.0(184例)的患者进行了比较^[2]。作者发现,INR>2.0的患者有1例严重出血并发症和1例晚期感染,但是两组之间整体差异无统计学意义。值得注意的是,这两项研究中的许多患者同时也在使用抗血小板药物,但研究中并未进行亚组分析。其他小规模、低质量的研究也没有发现使用抗凝药物的同时行关节腔穿刺或注射会增加并发症的风险^[3,4]。最近一篇有关肌肉骨骼手术出血风险的文献综述建议,对于接受关节腔穿刺和(或)关节腔注射的患者,无须停用阿司匹林、氯吡格雷、华法林和LMWH等抗凝剂^[5]。后一项研究的结论是基于对现有文献的回顾。尽管缺乏高水平的研究,但回顾性研究某些程度上支持对抗凝患者可以进行关节腔穿刺。

目前还没有关于在蜂窝组织炎或其他皮肤损伤(如银屑病)侵及处行关节腔穿刺的高质量公开研究。现有的研究都是专家意见^[6]。在缺乏具体证据的情况下,我们认为关节腔穿刺是PJI诊断流程中的关键步骤,即使在有蜂窝组织炎或其他皮肤损伤的情况下也应进行此项操作。但是,该操作也应尽可能在皮肤受损最小的区域进行。对于穿刺部位皮肤具有稳定的及恢复较慢的病损,也可以考虑延缓行关节腔穿刺直至皮肤损伤恢复。感染关节的穿刺区域有皮肤损伤的患者进行关节腔穿刺处置,应个体化,并且权衡穿刺有可能将受损区域皮肤的细菌播散至关节腔中的理论风险。

另一种可能引起关节腔穿刺问题的情况是菌血症患

者。有假设提出,理论上,有创的关节腔穿刺术可以把感染的血液带至无菌关节中。目前还没有与这一主题相关的人体研究,也没有专门研究评估PJI在这种情况下风险。目前还没有与此相关的人体研究,也没有专门评估这种情况下PJI风险的研究。Olney等使用兔子模型研究了在菌血症环境下进行关节腔穿刺的风险,发现如果将患有菌血症动物的血液注射到关节中,30%的动物会发生脓毒性关节炎^[7]。因此,我们可以推断,对血培养阳性的患者行有创关节腔穿刺有可能引起病原微生物在关节的播散,进而导致关节感染。这种理论上的风险对于不同个体也是不同的,需要在患者关节腔穿刺的必要性和关节感染风险之间进行权衡。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Yui JC, Preskill C, Greenlund LS. Arthrocentesis and joint injection in patients receiving direct oral anticoagulants. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 1223-6. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.007.
- [2] Ahmed I, Gertner E. Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels. *Am J Med.* 2012; 125: 265-269. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.08.022.
- [3] Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 736-739. doi: 10.1002/1529-0131(199804)41:4<736::AID-ART23>3.0.CO;2-P.
- [4] Conway R, O'Shea FD, Cunnane G, Doran MF. Safety of joint and soft tissue injections in patients on warfarin anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1811-1814. doi: 10.1007/s10067-013-2350-z.
- [5] Foremny GB, Pretell-Mazzini J, Jose J, Subhawong TK. Risk of bleeding associated with interventional musculoskeletal radiology procedures. A comprehensive review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2015; 44: 619-627. doi: 10.1007/s00256-014-2065-5.
- [6] Dooley DP. Aspiration of the possibly septic joint through potential cellulitis: Just do it! *J Emerg Med.* 2002; 23: 210. doi: 10.1016/S0736-4679(02)00496-1.
- [7] Olney BW, Papisian CJ, Jacobs RR. Risk of iatrogenic septic arthritis in the presence of bacteremia: A rabbit study. *J Pediatr Orthop.* 1987; 7: 524-526. doi: 10.1097/01241398-198709000-00004.



Faiz Shivji, Riccardo Compagnoni, Ernesto Guerra, Jorge Nuñez, Toni Fraguas

问题 3: 当关节腔穿刺干抽无液体时,是否应行关节腔灌注?

建议: 我们建议不要将生理盐水或其他液体注射到没有任何滑液的可疑PJI的关节中,除非在某些特定情况下(如由专门的放射科医生以无菌方式进行)。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 83%;反对: 14%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

关节腔穿刺对于诊断PJI很有价值,通过穿刺,不但可以获得滑液WBC计数、中性粒细胞鉴别和生物标志物的信息,还可用以鉴定感染的微生物和抗生素药敏结果^[1]。此外,它还可以指导外科手术和抗生素治疗策略,如选择适当的抗生素进行肠外给药、使用局部抗生素或在骨水泥中添加抗生素^[2]。穿刺得到的关节液通常用于滑

液WBC计数、中性粒细胞鉴别以及需氧和厌氧微生物的培养分离^[3]。鉴于通过关节腔穿刺这一次性干预可以获得以上三项数据,关节腔穿刺仍然是医生用于诊断或排除PJI最好的一次性操作之一^[4]。

一项涉及207例THA的前瞻性研究发现,髌关节穿刺术对PJI的诊断敏感性为0.86,特异性为0.94^[5]。此外,作者还提出了应选择性进行髌关节腔穿刺。作者提出,髌关节穿刺应仅限于确认临床可疑感染病例,或因其他疾病

导致炎症标志物升高时作为辅助鉴别手段。此外, Barrack 等回顾性分析了 270 例常规术前髋关节穿刺的病例,发现首次穿刺的敏感性和特异性分别为 0.50 和 0.88,假阳性率为 13%^[6]。

然而,关节腔内穿刺干抽无液体的现象并不少见,这对评估是否是 PJI 而言令人沮丧。曾有学者提出,可以将无菌生理盐水注入关节腔,然后再进行抽吸来解决这一问题。迄今为止,尚无高质量研究支持这种方法。此外,一些研究表明,应避免皮下组织浸润麻醉和关节内的造影剂注射。这是由于局部麻醉剂和造影剂有潜在杀菌和抑菌的可能^[7,8]。同时这种术前操作不仅会稀释微生物浓度,失去原有关节液特点,还可能增加其他无菌关节成形术感染的风险。鉴于这些原因,许多研究者认为在关节腔穿刺干抽无关节液时,不应行假体周围关节腔灌洗^[1,6,9,10]。

一些研究认为关节腔冲洗后再获取关节液是获取样本的一种有效方法。此种方法下获得液体的敏感性与髋关节穿刺时本身具有一定量的关节液的敏感性具有可比性^[11-15]。

在一项回顾性研究中, Ali 等^[11]对 73 例可疑 THA 感染的患者进行了调查,与组织培养诊断 PJI 相比,髋关节术前穿刺的敏感性为 82%,特异性为 91%,阳性预测值(positive predictive value, PPV)为 74%,阴性预测值(negative predictive value, NPV)为 94%,准确性为 89%。值得注意的是,23 名(34%)患者关节腔穿刺干抽无液体,向关节腔注射生理盐水后再次抽吸获得抽吸液,其敏感性为 83%、特异性为 82%、PPV 为 63%、NPV 为 93%。与常规获得关节滑液相比,其敏感性具有可比性,但特异性较差,因此作者认为使用盐水灌洗是合理的^[11]。然而,考虑到研究中人数较少(73 名患者),该研究结论具有局限性,尚不能推广。

Somme^[12]等在另一项涉及 109 名计划进行髋关节翻修患者的回顾性研究中,调查了髋关节灌洗是否有助于 PJI 的诊断。在 109 例患者中,23 例通过关节腔灌洗获得液体,其中 10 例被确诊为感染,其余 13 例未发现感染。此外在本研究中,不论灌洗之前是否通过关节腔穿刺获得了标本,所有患者均使用关节腔灌洗后穿刺抽液。所有通过关节腔灌洗得到阳性标本的患者,其灌洗之前通过关节腔穿刺得到的标本无一例为阴性结果。因此作者认为在关节腔穿刺干抽无关节液的患者中应用生理盐水灌洗具有一定的意义。

其他早期研究表明,在干抽无关节液的患者中,关节腔灌洗是否有意义尚不明确。Roberts 等^[13]在髋关节翻修手术患者中,若患者干抽无关节液,则使用生理盐水行关节腔灌洗以获得标本,发现 38 例(49%)患者中,5 例在术中证明感染,其中 3 例是从生理盐水灌液中培养出病原微生物,还有 2 例为假阴性。Mulcahy 等^[14]在涉及 71 例髋关节翻修患者的回顾性研究中,对 3 例干抽无关节液的感染患者行关节腔生理盐水灌洗,从生理盐水洗液中并未培

养出病原微生物。

最近, Newman 等^[16]回顾了用(antibiotic-loaded cement spacer, ALCS)治疗的感染和非感染髋部患者中 WBC 计数和 PMN 百分比,并比较了常规髋关节穿刺和用盐水灌洗后穿刺的情况。非灌洗组的阳性培养率为 84%(95%CI 81%~90%),生理盐水灌洗组则为 76%(95%CI 76%~86%)。用盐水灌洗时,感染与非感染组髋部灌洗液的 WBC 计数或 PMN 百分比差异无统计学意义。因此,在这组特定的患者中,盐水灌洗并不被推荐用于诊断持续性感染。此外,最近出版的基于 PJI 诊断进展的诊断流程中并不建议用无菌盐水灌洗关节以获取样本^[1]。相反, Partridge 等^[17]回顾性分析了 580 例髋关节和膝关节穿刺的患者,发现灌洗后获取的标本可以提供准确的诊断信息,具有与直接穿刺关节液相近的敏感性和特异性。

鉴于证据不足,当患者干抽无关节液时,灌洗后获得的标本并无多少益处,反而有可能出现假阴性结果。如果有一位专职的肌肉骨骼成像专家能够非常准确地进行灌洗和抽吸标本,这种做法可能会是最合理化方式。若没有此类专家,当患者无关节液时,只能是反复穿刺或使用其他诊断方法了。

目前,在缺乏一致证据的情况下,干抽无关节液时是否灌洗获取抽吸液还需有更大样本量的前瞻性研究。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection: an algorithm-based approach. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2047-2050. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.070.
- [2] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4: 138-147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [3] Parvizi J, Valle CJD. AAOS clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18: 771-772. doi: 10.1016/j.jaaos.2010.07.001.
- [4] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 77-83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040.
- [5] Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 672-683.
- [6] Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75: 66-76.
- [7] Phillips WC, Kattapuram SV. Efficacy of preoperative hip aspiration performed in the radiology department. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 141-146.
- [8] Blake MP, Halasz SJ. The effects of X-ray contrast media on bacterial growth. *Australas Radiol* 1995; 39: 10-13.
- [9] Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 543-547.
- [10] Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 749-754.
- [11] Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006; 21: 221-226. doi: 10.1016/j.arth.2005.05.027.
- [12] Somme D, Ziza J-M, Desplaces N, Chicheportiche V, Chazerain P, Leonard P, et al. Contribution of routine joint aspiration to the diagnosis of infection before hip revision surgery. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2003; 70: 489-495.
- [13] Roberts P, Walters AJ, McMinn DJ. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74: 265-269.
- [14] Mulcahy DM, Fenelon GC, McInerney DP. Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. *J*

- Arthroplasty. 1996; 11: 64-68.
- [15] Tigges S, Stiles RG, Meli RJ, Roberson JR. Hip aspiration: a cost-effective and accurate method of evaluating the potentially infected hip prosthesis. *Radiology*. 1993; 189: 485-488. doi: 10.1148/radiology.189.2.8210377.
- [16] Newman JM, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W, et al. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 204-211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8.
- [17] Partridge DG, Winnard C, Townsend R, Cooper R, Stockley I. Joint aspiration, including culture of reaspirated saline after a "dry tap," is sensitive and specific for the diagnosis of hip and knee prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 749-754. doi: 10.1302/0301-620X.100B6.BJJ-2017-0970.R2.

Georgios Komnos, Akos Zahar, Thorsten Gehrke, Matthias Wolf

问题 4: 当患者多个关节被置换,有一个关节发生 PJI 时,是否也应该检查其他关节是否感染?

建议: 我们建议,当患者一个关节出现 PJI 时,应检查其他置换的关节,如果怀疑存在 PJI,或患者处于免疫功能低下状态,则应对其他关节进行穿刺抽液。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%;反对: 6%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

高达 45% 的初次关节置换患者因为原发性骨关节炎往往需要接受至少一个额外的、远距离关节部位的置换术^[1]。由于每年进行的关节置换数量不断增加,且人口不断老龄化,接受多个关节置换术的患者数量可能还会增加。此外,预计因 PJI 行翻修术后的病死率明显高于因无菌性松动行翻修术后的病死率^[2]。这一点突出了确定 PJI 患者其他关节是否感染的重要性。

人们经常关注的是可能的血源性播散导致的远端关节 PJI^[3-14]。Murray 等首先定义了不同时间、不同部位关节的 PJI^[12]。他们估计,当第一个部位 PJI 发生时,其他部位关节假体失败的风险可能高达 18%。目前评估多关节置换术患者 PJI 风险的文章有限^[13-17]。Luessenhop 等报道的 145 例接受多关节置换的患者中,当一个关节出现 PJI 时,其他关节出现 PJI 的概率与上面提到的研究结果相似,为 19%^[13]。他们还发现类风湿性关节炎是这些患者的一个危险因素。此外,在一个由 55 名患者组成的研究中,Jafari 等发现,平均 2 年内,远处其他关节继发感染的发生率为 20%^[14],这其中 36% 的患者,继发感染的病原微生物与初次相同。Abblitt 等在最近的一项研究中,评估了 76 名多关节置换的患者,估算出继发其他关节的感染率为 8.3%^[15]。该研究还强调了初次感染时的菌血症在继发感染中的作用。Haverstock 等研究了 206 名患者,发现继发其他关节 PJI 的风险为 6.3%^[16]。由同一种细菌造成继发关节 PJI 的概率仅占 2.9%。Zeller 等分析了 1 185 例髌关节或膝关节 PJI 的患者资料,发现有 16 例(1.4%)同时并发其他部位关节感染^[17]。

研究已经一致证明,继发其他关节出现 PJI 的风险(上文提到的: 1.4%~20%)高于基线 PJI 发生率^[12-17]。类风湿性关节炎和菌血症已被确定为多关节假体感染风险增加的主要因素^[13,15]。现有已公布的数据认为,出现第

一个 PJI 时,其他部位关节假体出现 PJI 或者亚急性 PJI 的风险增加。然而,并没有研究曾经考虑过: 在最初 PJI 出现时,其他关节置换部位是否也应被检查。

然而,是否需要检查除初始 PJI 关节部位外的其他关节部位,取决于其临床症状。首先应进行临床评估,如果出现症状应进行初步放射学评估,在疑似感染的情况下,应行关节腔穿刺检测。整个病程中应始终进行临床调查,以识别可能引起潜在感染的迹象。关节腔穿刺后,应行滑膜 WBC 计数和 PMN 百分比检测,它们已经被证明是高度准确的检测^[18]。与此相反,对其他关节行关节腔穿刺的成本效益尚未被研究过(上一句提到的是关节腔穿刺的临床检验效益),因此,无法用现有的数据表明赞成还是反对其他关节的关节穿刺行为。然而,我们建议对其他关节进行临床评估,以尽量减少 PJI 治疗失败的风险。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Shao Y, Zhang C, Charron KD, Macdonald SJ, McCalden RW, Bourne RB. The fate of the remaining knee(s) or hip(s) in osteoarthritic patients undergoing a primary TKA or THA. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1842-1845. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.008.
- [2] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 2177-2184. doi: 10.2106/JBJS.L.00789.
- [3] Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br*. 1984; 66: 580-582.
- [4] Stinchfield FE, Bigliani LU, Neu HC, Goss TP, Foster CR. Late hematogenous infection of total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 1980; 62: 1345-1350.
- [5] Wigren A, Karlstrom G, Kaufer H. Hematogenous infection of total joint implants: a report of multiple joint infections in three patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1980; 288-291.
- [6] Jupiter JB, Karchmer AW, Lowell JD, Harris WH. Total hip arthroplasty in the treatment of adult hips with current or quiescent sepsis. *J Bone Joint Surg Am*. 1981; 63: 194-200.
- [7] Burton DS, Schurman DJ. Hematogenous infection in bilateral total hip arthroplasty. Case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1975; 57: 1004-1005.
- [8] Cruess RL, Bickel WS, vonKessler KL. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop Relat Res*. 1975; 99-101.
- [9] D'Ambrosia RD, Shoji H, Heater R. Secondarily infected total joint replacements by hematogenous spread. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58: 450-453.
- [10] Canner GC, Steinberg ME, Heppenstall RB, Balderston R. The

- infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66: 1393-1399.
- [11] Ahlberg A, Carlsson AS, Lindberg L. Hematogenous infection in total joint replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1978; 69-75.
- [12] Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 1469-1474.
- [13] Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 862-868.
- [14] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection; are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty.* 2012; 27: 877-880. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.002.
- [15] Abblitt WP, Chan EW, Shinar AA. Risk of periprosthetic joint infection in patients with multiple arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 840-843. doi: 10.1016/j.arth.2017.10.024.
- [16] Haverstock JP, Somerville LE, Naudie DD, Howard JL. Multiple periprosthetic joint infections; evidence for decreasing prevalence. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2862-2866. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.013.
- [17] Zeller V, Dedome D, Lhotellier L, Graff W, Desplaces N, Marmor S. Concomitant multiple joint arthroplasty infections; report on 16 Cases. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2564-2568. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.012.
- [18] Parvizi J, Fassihi SC, Enayatollahi MA. Diagnosis of periprosthetic joint infection following hip and knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2016; 47: 505-515. doi: 10.1016/j.oct.2016.03.001.

Akos Zahar, Jeroen Neyt, Cesar H. Rocha, Thorsten Gehrke, Christian Lausmann, Julia Vasquez

问题 5: 床旁快速检测(point-of-care, POC)在 PJI 的诊断中是否被验证和有效?

建议: 是的,目前有几个可以用于协助诊断 PJI 的 POC 方法。许多研究支持 LE 测试条和 α -防御素侧向层析试剂盒的有效性和可靠性。应更新 PJI 的诊断标准,并考虑纳入这些测试。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 73%;反对: 21%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

POC 是指用于评估患者且可即刻得到结果的医疗诊断工具。这些是在床边进行的快速简单的医学检测手段。POC 可以提供实时信息,以协助医师进行治疗处置。

我们系统回顾了评价 LE 诊断价值的文献,纳入了 11 篇原创研究^[1-11]和 4 篇综述^[12-15]。从原创研究中提取的 2 061 例患者的数据显示,LE 诊断 PJI 的敏感性为 85.7% (95%CI 65.9%~90.7%),特异性为 94.4% (95%CI 85.3%~97.7%),阳性预测值为 84.3% (95%CI 71.5%~91.7%),阴性预测值为 94.0% (95%CI 85.8%~97.1%)。

Parvizi 等进行了第一项测试 LE 在 PJI 诊断中效用的前瞻性研究,共有 108 例患者 TKA 后疼痛,LE 试验(阳性结果为++)的敏感性为 80.6% (95%CI 61.9%~91.9%),特异性为 100% (95%CI 94.5%~100.0%),阳性预测值为 100% (95%CI 83.4%~100.0%)。作者得出的结论是,不论单独使用 LE 条带试验还是与其他试验结合使用,其既可作为快速筛查 PJI 的方法,也可作为确认可疑 PJI 的手段^[6]。

Wyatt 等系统回顾了总计涉及 2 000 名患者的 5 篇研究,发现 LE 诊断 PJI 的敏感性和特异性分别为 81% (95%CI 49%~95%)和 97% (95%CI 82%~99%)^[15]。另一篇涉及 8 篇高质量研究,1 011 名受试者的分析显示,其敏感性高达 90% (95%CI 76%~96%),特异性为 97% (95%CI 95%~98%)^[14]。

LE 测试的局限性在于可能由于血液污染影响测试结果的可读性。最近的一项研究发现,LE 在诊断 PJI 方面具有优良的灵敏度(92.0%)和特异性(93.1%),证实了该

试验的可靠性。此外,后者的研究证实滑液离心是克服红细胞干扰的有效方法^[5]。

在我们进行的系统性回顾 α -防御素试验诊断 PJI 价值中,纳入了 6 篇原始研究^[16-21]和 1 篇回顾性文献^[22]。从 486 例患者提出的数据显示其敏感度为 78.5% (95%CI 64.7%~94.5%),特异性为 93.3% (95%CI 87.0%~99.6%),阳性预测值为 87.2% (95%CI 74.6%~98.1%),阴性预测值为 90.2% (95%CI 83.7%~98.2%)。

Deirmengian 等引入了 α -防御素作为一种强有力的滑膜生物标志物;但是,首批发表的研究是基于酶联免疫吸附试验^[2]。最近的研究表明, α -防御素测试作为一种 POC 测试,被证实具有良好的结果^[16-21]。基于 121 例患者的 II 级证据水平的诊断研究显示,其敏感性和特异性分别为 97.1%和 96.6%^[17]。目前最大的系列研究由 Gehrke 等发表,作为一项 I 级证据水平的诊断研究,纳入了 191 名患者,195 个关节。 α -防御素诊断 PJI 的敏感性为 92.1% (95%CI 83.6%~97.1%),特异性为 100% (95%CI 97.0%~100%),阳性预测值为 100% (95%CI 94.9%~100%),阴性预测值为 95.2% (95%CI 89.9%~98.2%)。总体准确率为 96.9% (95%CI 93.4%~98.9%)^[18]。

Suen 等完成的 meta 分析则发现结果没有那么令人鼓舞, α -防御素的敏感性和特异性分别为 77.4% (95%CI 63.7%~87.0%)和 91.3% (95%CI 82.8%~95.8%)^[22]。有证据显示, α -防御素侧向层析装置的准确度低于基于实验室的酶联免疫分析法^[18,22]。测试结果可能会受到金属沉着病^[19]或晶体沉积关节疾患的影响,如痛风^[23]。此外,由于该试验涉及制备样品的多个步骤,不易实施。

最近一项关于滑液生物标志物 α -防御素和 LE 的分析显示,两者对诊断 PJI 具有很高的敏感性, α -防御素是

最好的滑液生物标志物。然而,其他一些滑液试验,如滑液 WBC 计数、PMN 百分比、CRP、IL-6 和 IL-8,也表现出良好的诊断效力,可用于联合诊断 PJI^[12]。分子诊断研究,如滑膜 α -防御素和 LE,即使患者诊断期间同时在使用抗生素或患有系统性炎症疾病,也可以快速、准确地识别 PJI^[13]。

此外,还有一些研究在探索一些潜在技术,用于床旁检测钙卫蛋白^[24,25]或细菌 DNA 序列^[26,27],以期在未来作为可能的诊断工具。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal Radiol.* 2015; 44: 673-637. doi: 10.1007/s00256-015-2097-5.
- [2] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 198-203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7.
- [3] Guenther D, Kokenge T, Jacobs O, Omar M, Krettek C, Gehrke T, et al. Excluding infections in arthroplasty using leukocyte esterase test. *Int Orthop.* 2014; 38: 2385-2390. doi: 10.1007/s00264-014-2449-0.
- [4] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. The leukocyte esterase strip test has practical value for diagnosing periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: a multicenter study. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3519-3523. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.008.
- [5] Li X, Li R, Ni M, Chai W, Hao L, Zhou Y, et al. Leukocyte esterase strip test: a rapid and reliable method for the diagnosis of infections in arthroplasty. *Orthopedics.* 2018; 41: e189-e193. doi: 10.3928/01477447-20180102-03.
- [6] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 2242-2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
- [7] Ruangsomboon P, Chinprasertsuk S, Khejonnit V, Chareancholvanich K. Effect of depth of centrifuged synovial fluid on leukocyte esterase test for periprosthetic joint infection. *J Orthop Res.* 2017; 35: 2545-2550. doi: 10.1002/jor.23561.
- [8] Shafafy R, McClatchie W, Chettiar K, Gill K, Hargrove R, Sturridge S, et al. Use of leukocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 1232-1236. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.34910.
- [9] Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection; and the winner is? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S232-S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
- [10] Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1917-1920. doi: 10.2106/JBJS.M.01591.
- [11] Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 8-11. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.037.
- [12] Lee YS, Koo K-H, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [13] McLawhorn AS, Nawabi DH, Ranawat AS. Management of resistant, atypical and culture-negative periprosthetic joint infections after hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 615-632. doi: 10.2174/1874325001610010615.
- [14] Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial fluid leukocyte esterase in the diagnosis of peri-prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19: 245-253. doi: 10.1089/sur.2017.192.
- [15] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [16] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, D'Amato M, Ensini A, et al. High performance of α -defensin lateral flow assay (synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26: 1717-1722. doi: 10.1007/s00167-017-4745-x.
- [17] Berger P, Van Cauter M, Driesen R, Neyt J, Cornu O, Bellemans J. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1176-1182. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1345.R2.
- [18] Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection; comparison with a gold standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 42-48. doi: 10.2106/JBJS.16.01522.
- [19] Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Faschingbauer M, Hahne J, Dominkus M. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2871-2874. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.033.
- [20] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.
- [21] Suda AJ, Tinelli M, Beisemann ND, Weil Y, Khoury A, Bischel OE. Diagnosis of periprosthetic joint infection using alpha-defensin test or multiplex-PCR: ideal diagnostic test still not found. *Int Orthop.* 2017; 41: 1307-1313. doi: 10.1007/s00264-017-3412-7.
- [22] Suen K, Keeka M, Ailabouni R, Tran P. Synovasure "quick test" is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0630.R1.
- [23] Partridge DG, Gordon A, Townsend R. False-positive synovial fluid alphadefensin test in a patient with acute gout affecting a prosthetic knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017; 27: 549-551. doi: 10.1007/s00590-017-1942-8.
- [24] Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, Muller Kobold AC. Synovial calprotectin: a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 660-665. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0913.R2.
- [25] Wouthuyzen-Bakker M, Ploegmakers JJW, Ortink K, Kampinga GA, Wagenmakers-Huizenga L, Jutte PC, et al. Synovial calprotectin: an inexpensive biomarker to exclude a chronic prosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1149-1153. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.006.
- [26] Janz V, Schoon J, Morgenstern C, Preininger B, Reinke S, Duda G, et al. Rapid detection of periprosthetic joint infection using a combination of 16s rDNA polymerase chain reaction and lateral flow immunoassay: A pilot study. *Bone Joint Res.* 2018; 7: 12-19. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0103.R2.
- [27] Wimmer MD, Ploeger MM, Friedrich MJ, Bornemann R, Roessler PP, Gravius S, et al. The QuickLine IL-6 lateral flow immunoassay improves the rapid intraoperative diagnosis of suspected periprosthetic joint infections. *Technol Health Care.* 2016; 24: 927-932. doi: 10.3233/THC-161247.

Karan Goswami, Yong-Chan Ha, Marie-Jacque Reiserer, Carsten Perka, Pedro Foguet

问题 6: 培养阴性 PJI 的患病率是多少? 有哪些诊断方案可用于进一步研究这类病例?

建议: 据报道,髌、膝关节培养阴性 PJI 的患病率为 5%~42%。进一步的诊断方案包括重复取样、延长样本培养时间、内植物超声震荡、二硫苏糖醇技术的使用、PCR 和 NGS。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 91%;反对: 8%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

人工关节置换术是骨科手术中最常用的手术方式之一。在人工关节置换术的诸多并发症中,PJI 是最具灾难性的^[1]。PJI 在初次髋关节置换术的发生率是 1%~2%,在初次膝关节置换术是 2%~3%^[2,3]。由于许多原因,PJI 的患病率似乎在上升,主要是接受关节置换术的患者数量越来越多。总体来说,PJI 的管理,尤其是培养阴性的 PJI,一直面临着挑战。

文献报道了培养阴性 PJI 的发生率为 5%~42.1%^[4-10]。Klement 等发表了一项研究,根据 MSIS 主要标准或者联合 MSIS 次要标准来诊断 PJI 的患者,研究结果发现两种诊断方法中培养阴性 PJI 的发生率分别为 0.4%和 45.4%^[11]。

据报道,培养阴性 PJI 与高龄、吸烟、来自外部机构的转诊、术前抗生素治疗和术后伤口引流有关^[1,4]。

有研究报道,培养阴性 PJI 中,46%由真菌引起,43%由分枝杆菌引起,11%由单核增生李斯特菌、痤疮杆菌、布鲁菌、伯纳特克菌等引起。

由于缺乏诊断和管理这些患者的指南或草案,尤其是关于治疗所需的抗生素类型方面,培养阴性 PJI 一直存在着挑战性^[4]。由于没有准确的诊断流程,大多数临床医生依靠体格检查、临床怀疑、实验室检测和放射学检查结果来诊断 PJI^[1]。临床和影像学评价并不总是能够可靠地诊断出培养阴性 PJI,而且血清指标也并不完全可靠,特别是在患者使用了抗生素或病原微生物生长缓慢。因此,人们一直在寻求更好的诊断方法,这种方法可以分离出与植入假体感染相关的微生物。

有许多方法可以提高培养阳性率。获得多个样本,快速转送培养样本(特别是在血培养瓶)和延长样本培养时间,都被证明是有效的^[3,12]。

另一个提高感染微生物分离的策略是将回收的内植物置于无菌液体中进行超声震荡。这项技术几十年前就已经被提出,并由 Trampuz 等将其推广开来,证明超声震荡液培养分离病原微生物的效果优于常规培养^[12]。

许多研究人员描述了分子技术在分离感染微生物中的应用。PJI 中分离感染微生物的第一个分子技术可能是 PCR^[13-16]。Tuan 等继续优化 PCR 技术,并报道了他们使用逆转录酶 RNA 减少假阳性率的经验^[15,16]。其他研究人员也展示了 PCR 的应用前景。Melendez 等研究表明,PCR 检测滑液中微生物的准确率为 88%,同时还可用于检测念珠菌、MRSA 等不常见菌种^[17]。Bereza 等利用 PCR 分离了 90%患者的细菌 DNA^[18]。

使用常规 PCR 的一个问题是它的敏感性超高,因为它可以扩增受污染微生物的 DNA。正因此,PCR 并没有被用作检测 PJI 的一线或单一诊断工具^[1]。使用常规 PCR 的另一个问题是,需要知道所寻找的生物类型,以便设计引物。很明显,感染微生物的类型并不总是已知的。

因此,人们也在研究更为广泛的多重 PCR 技术。Jacovides 等实施了一项前瞻性研究,收集患者滑液标本,利用 Ibis Biosciences T5000 生物传感器系统探索了多重 PCR 技术的实用性^[19]。在 23 例被认为是临床感染的 18 例培养阳性患者中,采用 PCR 面板检测分离得到相同病原体的有 17 例,5 例培养阴性病例中有 4 例检测到 1 个或多个微生物。此外,在 57 例被认为是因无菌性失败导致翻修的患者中,此方法在 88%(57 例中的 50 例)患者中检测出微生物。

Tarabichi 等首先证明了 NGS 在 PJI 中检测病原菌的实用性,在之前假定的培养阴性病例中检测了犬链球菌^[20]。在最近的一份报告中,使用 NGS 被证明是一种有效的辅助手段,通过术中采集标本,在培养阴性 PJI 中,达到 81.8%的病原菌检出率^[21]。此外,在 86 例滑液样本中,单独使用的 NGS 与微生物培养结果高度一致^[22]。

Thoendel 等也表明,NGS 是一种强大的工具,可以识别广泛的 PJI 病原体,可能有助于诊断培养阴性 PJI 的微生物^[23]。根据他们的研究,基因组学能够识别人类已知的病原菌,在培养阳性 PJI 中检出率是 94.8%。在 98 例培养阴性 PJI 中,43.9%(43 例)检测到新的潜在病原菌。相反,在未感染无菌性失败病例的样本中检测到微生物的情况则比较少见(3.6%)。

临床中目前也在研究滑液中新的生物标志物^[3]。 α -防御素检测在检测 PJI 方面效果良好^[1,3,24,25]。其敏感性和特异性大于 95%,与其他生物标志物(ESR、CRP、PMN 计数)不同,不受抗生素使用的影响。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Yoon HK, Cho SH, Lee DY, Kang BH, Lee SH, Moon DG, et al. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: epidemiology, diagnosis and treatment. *Knee Surg Relat Res.* 2017; 29: 155-164. doi: 10.5792/ksrr.16.034.
- [2] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014; 27: 399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102.
- [3] Renz N, Trampuz A. Periprosthetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma* 2015; 18: 20-8. doi: 10.1007/s15002-015-0779-y.
- [4] Ibrahim MS, Twaij H, Haddad FS. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty: a comparative study. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 3-8. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0626.R1.
- [5] Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS, Oh HK, Rastogi D. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty. *J Orthop.* 2015; 12: S37-S43. doi: 10.1016/j.jor.2015.01.020.
- [6] Li H, Ni M, Li X, Zhang Q, Li X, Chen J. Two-stage revisions for culture-negative infected total knee arthroplasties: a five-year outcome in comparison with one-stage and two-stage revisions for culture-positive cases. *J Orthop Sci.* 2017; 22: 306-312. doi: 10.1016/j.jos.2016.11.008.
- [7] Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Barbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2039-2045. doi: 10.1007/s11999-010-1338-0.
- [8] Barbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1113-1119. doi: 10.1086/522184.
- [9] Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 899-

903. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.022.
- [10] Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2717–2723. doi: 10.1007/s11999-012-2434-0.
- [11] Klement MR, Siddiqi A, Rock JM, Seyler TM, Parvizi J, Chen AF. Are all periprosthetic joint infections the same? evaluating major vs. minor criteria. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1515–1519. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.010.
- [12] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007; 357: 654–663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [13] Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection.* 2013; 41: 431–437. doi: 10.1007/s15010-012-0325-7.
- [14] Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *Infection.* 2012; 65: 541–548. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.018.
- [15] Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, Booth RE, Tuan RS. The Coventry Award. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 11–22.
- [16] Mariani BD, Martin DS, Chen AF, Yagi H, Lin SS, Tuan RS. Polymerase chain reaction molecular diagnostic technology for monitoring chronic osteomyelitis. *J Exp Orthop.* 2014; 1: 9. doi: 10.1186/s40634-014-0009-6.
- [17] Melendez DP, Uhl JR, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Sampath R, Patel R. Detection of prosthetic joint infection by use of PCR-electrospray ionization mass spectrometry applied to synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 2202–2205. doi: 10.1128/JCM.00570-14.
- [18] Bereza PL, Ekiel A, Auguściak-Duma A, Aptekorz M, Wilk I, Wojciechowski P, et al. Identification of asymptomatic prosthetic joint infection: microbiologic and operative treatment outcomes. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18: 582–587.
- [19] Jacovides CL, Krefl R, Adeli B, Hozack B, Ehrlich GD, Parvizi J. Successful identification of pathogens by polymerase chain reaction (PCR)-based electron spray ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS) in culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 2247–2254. doi: 10.2106/JBJS.L.00210.
- [20] Tarabichi M, Alvand A, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Diagnosis of *Streptococcus canis* periprosthetic joint infection; the utility of next-generation sequencing. *Arthroplast Today.* 2017; 4: 20–23. doi: 10.1016/j.artd.2017.08.005.
- [21] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 147–154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [22] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 127–133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [23] Thoendel MJ, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, Yao JZ, Chia N, Hanssen AD, et al. Identification of prosthetic joint infection pathogens using a shotgun metagenomics approach. *Clin Infect Dis.* 2018. doi: 10.1093/cid/ciy303.
- [24] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -Defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection — best available test? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 456–460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.
- [25] De Man FHR, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop.* 2011; 82: 27–34. doi: 10.3109/17453674.2010.548025.
- [26] Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, Higuera C, Frangiamore S, Bingham J, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1610–1615. doi: 10.1007/s11999-016-4726-2.
- [27] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels; highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1439–1445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.

Benjamin A. McArthur, Michael Cross, John Andrawis, Carl Nunziato, Andrea Leyton-Mange

问题 7: 伴有 ALTR 的患者 PJI 的发生率是否更高?

建议: 是的。伴有 ALTR 的患者 PJI 的发生率更高。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 2%; 弃权: 3%。全体一致, 一致共识。

阐释

在使用 MoM 界面或组配部件交界处诱导产生 ALTR 的患者中, PJI 的诊断可能极具挑战性。伴有局部组织不良反应的临床表现可能与 PJI 相似, 两种情况下血清情况及血清标志物均可能升高。术中可见广泛的软组织坏死、巨噬细胞异物反应、血管周围淋巴浸润, 甚至肉眼可见的脓性液体^[1-3]。初步研究表明, MoM 界面磨损和腐蚀颗粒可能会改变假体周围环境, 从而增加感染的风险, 原因如下: ① 免疫系统受阻; ② 抑制或加速了细菌生长; ③ 改变抗生素耐药和金属抵抗机制; ④ 为病原体在关节周围坏死组织增殖提供理想环境。

虽然在伴有局部组织不良反应患者中区分无菌性松动和 PJI 具有挑战性, 但伴有局部组织不良反应的患者滑液 WBC 阈值高于不伴有 ALTR 的慢性 PJI 的滑液 WBC 阈值; 此外, 金属碎片可能导致读取滑液细胞计数和分类的误差, 因此建议在伴有 ALTR 或金属沉着病的情况下

进行人工细胞计数^[4]。尽管有大量的文献独立地研究了关节置换术后的 ALTR 和 PJI, 但仍然缺乏同时出现这两种情况的临床研究。

许多体外研究评估了金属离子磨损对局部软组织环境和免疫反应的影响。Daou 等注意到, 假体周围组织中钴浓度的增加抑制了淋巴细胞超氧化物生成, 破坏了白细胞从酸性压力环境中的恢复, 提高了表皮葡萄球菌的细胞内存活率^[5]。Akbar 等也同样注意到高浓度的钴和铬离子对 T 淋巴细胞功能、增殖和生存^[6]产生不利影响。相反, Hosman 等发现, 高浓度钴和铬具有抑菌作用, 主要是抑制细菌生物膜的形成和细菌增殖^[7]。

大量病例报告和系列小病例研究强调了同时出现局部组织不良反应和 PJI 时的问题^[1,8-14]。在一个戏剧性的例子中, Judd 等发现 9 例因 ALTR 接受翻修手术的患者中, 有 33% 为 PJI^[8]。有两份病例报告描述了 4 例 ALTR 伴随 PJI 感染的患者遭受了骨和软组织大面积坏死, 提示 ALTR 与 PJI 造成的严重组织损伤之间有一定关联^[9,13]。

梅奥诊所的注册数据显示,接受 MoM 界面 THA 的患者发生 PJI 的风险增加。Prieto 等报道,124 例接受 MoM THA 治疗的患者,因 PJI 导致的翻修率为 5.6%^[16]。虽然这超过了常规报道的 1.3% 的 PJI 发病率,作者推测感染风险的增加可能是由局部组织不良反应的分子效应引发,他们指出,由于并非所有病例都有组织学证据,因此无法建立因果关系。梅奥诊所登记处的另一项研究同样指出,在因表面髋关节置换失败接受翻修手术的患者中,因 PJI 行再次翻修的发生率有所增加。虽然这些患者并非所有的翻修都与 ALTR 直接相关,但 Wyles 等确实注意到,因伴有 ALTR 进行翻修的 8 名患者中,有 2 名被发现存在 PJI 感染^[16]。

多项研究发现,在因 ALTR 接受翻修手术的患者中,PJI 的发生率较高^[1,15-18]。然而,这些研究中很少明确 ALTR 是如何诊断的,甚至鲜少仍在用 MSIS 的标准来确定 PJI 诊断。Donell 等报道了 652 例 MoM THA 临床结果,其早期失败率很高,其中仅有 90 例(13.8%)超过 9 年才翻修。在其翻修患者中,9 名患者(10%)被发现有深部感染。虽然术中未发现与 ALTR 一致的表现时,被定义为“有时所见”,但这些发现与 PJI 病例之间没有明确的联系。

明确感染性 MoM THA 失败特征给我们了解伴有 ALTR 患者的 PJI 发生率提供了很大帮助。在 104 例 MoM THA 翻修中,Grammatopolous 等发现 7 例存在 PJI (6.7%)^[19]。所有 PJI 病例严格定义为在两个独立的组织样本中培养阳性,并且同时伴有局部组织不良反应。作者通过使用比 MSIS 指南更严格的标准发现可能遗漏了一些 PJI 病例。在这项研究中,他们发现 6.7% 的 PJI 发生率远高于预期的无菌性翻修率,相比之下,在他们的机构中,先前硬对软界面 THA 的翻修率为 2.7%。Kwon 等报道了根据临床和 MRI 结果诊断 ALTR 并因此接受翻修手术的 62 例患者。根据 MSIS 标准,他们发现了 7 例(11%) PJI 病例,作者认为这与之前引用的关于金对聚乙烯界面 THA 翻修患者中的情况一致。

有一些研究驳斥了 ALTR 和 PJI 较高发病率之间的联系。Dimitriou、Liow 和 Matharu 等分别分析了 178 个、102 个和 64 个因 ALTR 行翻修手术的患者研究,PJI 发生率仅为 2% 或更低^[20-22]。然而,在这些研究中,并没有提供任何关于诊断 PJI 的描述。

越来越多的体外研究和临床证据表明,ALTR 可能促进假体周围软组织的改变,从而促使 PJI 的发生。然而,由于样本量小,研究设计的异质性明显,缺乏一致的严格的诊断标准,目前证据质量存在局限性。综上所述,虽然来自少数系列病例和一些体外研究的相互矛盾的证据使得我们难以得出明确的结论,但这些证据总体表明,存在 ALTR 的患者群体中 PJI 的发病率确实增加了。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Donell ST, Darrach C, Nolan JF, Wimhurst J, Toms A, Barker THW, et al. Early failure of the Ultima metal-on-metal total hip replacement in the presence of normal plain radiographs. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92: 1501-1508. doi: 10.1302/0301-620X.92B11.24504.
- [2] Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Gandhi JN, Sidaginamale R, Merceddy P, et al. Accelerating failure rate of the ASR total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2011; 93: 1011-1016. doi: 10.1302/0301-620X.93B8.26040.
- [3] Bernthal NM, Celestre PC, Stavrakis AI, Ludington JC, Oakes DA. Disappointing short-term results with the DePuy ASR XL metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 539-544. doi: 10.1016/j.arth.2011.08.022.
- [4] Kwon YM, Fehring TK, Lombardi AV, Barnes CL, Cabanela ME, Jacobs JJ. Risk stratification algorithm for management of patients with dual modular taper total hip arthroplasty: consensus statement of the American Association of Hip and Knee Surgeons, the American Academy of Orthopaedic Surgeons and the Hip Society. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 2060-2064. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.029.
- [5] Daou S, El Chemaly A, Christofilopoulos P, Bernard L, Hoffmeyer P, Demaurex N. The potential role of cobalt ions released from metal prosthesis on the inhibition of Hvl1 proton channels and the decrease in *Staphylococcus epidermidis* killing by human neutrophils. *Biomaterials.* 2011; 32: 1769-1777. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.016.
- [6] Akbar M, Brewer J.M., Grant M.H. Effect of chromium and cobalt ions on primary human lymphocytes in vitro. *J Immunotoxicol.* 2011; 8: 140-149. doi: 10.3109/1547691X.2011.553845.
- [7] Hosman AH, van der Mei HC, Bulstra SK, Kuijjer R, Busscher HJ, Neut D. Influence of Co-Cr particles and Co-Cr ions on the growth of staphylococcal biofilms. *Int J Artif Organs.* 2011; 34: 759-765. doi: 10.5301/ijao.5000031.
- [8] Judd KT, Noiseux N. Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty. *Iowa Orthop J.* 2011; 31: 59-63.
- [9] Donaldson JR, Miles J, Sri-Ram K, Poullis C, Muirhead-Allwood S, Skinner J. The relationship between the presence of metallosis and massive infection in metal-on-metal hip replacements. *Hip Int.* 2010; 20: 242-247.
- [10] Fernandez-Caso B, Domingo Garcia D, Domingo LC, Ampuero JC. *Ruminococcus gnavus* infection of a metal-on-metal hip arthroplasty resembling a pseudo-tumour in a 72 year-old woman with no intestinal symptoms. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35: 542-543. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.002.
- [11] Fujishiro T, Hayashi S, Kanzaki N, Oka S, Kurosaka M, Nishiyama T. Retroperitoneal abscess following infected bipolar hemiarthroplasty diagnosed by metallosis: a case report. *Hip Int.* 2010; 20: 338-339.
- [12] Rymaruk S, Razak A, McGivney R. Metallosis, psoas abscess and infected hip prosthesis in a patient with bilateral metal on metal total hip replacement. *J Surg Case Rep.* 2012; 2012: 11. doi: 10.1093/jscr/2012.5.11.
- [13] Watters TS, Eward WC, Hallows RK, Dodd LG, Wellman SS, Bolognesi MP. Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 1666-1669. doi: 10.2106/JBJS.1.01208.
- [14] Barba T, Wach J, Lustig S, Laurent F, Devouassoux-Shisheboran M, Valour F, et al. Metallosis-associated prosthetic joint infection. *Med Mal Infect.* 2015; 45: 484-487. doi: 10.1016/j.medmal.2015.09.009.
- [15] Prieto HA, Berbari EF, Sierra RJ. Acute delayed infection; increased risk in failed metal on metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1808-1812. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.008.
- [16] Wyles CC, Van Demark RE 3rd, Sierra RJ, Trousdale RT. High rate of infection after aseptic revision of failed metal-on-metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 509-516. doi: 10.1007/s11999-013-3157-6.
- [17] Iqbal HJ, Al-Azzani WAK, Jackson-Taylor E, Clatworthy E, John A. Outcome of revision arthroplasty for failed metal-on-metal total hip replacements; is there a relation with metal ions? *Hip Int.* 2017; 27: 235-240. doi: 10.5301/hipint.5000460.
- [18] Whitehouse MR, Endo M, Zachara S, Nielsen TO, Greidanus NV, Masri BA, et al. Adverse local tissue reactions in metal-on-polyethylene total hip arthroplasty due to trunnion corrosion: the risk of misdiagnosis. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 1024-1030. doi: 10.1302/0301-620X.97B8.34682.
- [19] Grammatopoulos G, Munemoto M, Inagaki Y, Tanaka Y, Athanasou NA. The diagnosis of infection in metal-on-metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2569-2573. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.064.
- [20] Dimitriou D, Liow MHL, Tsai TY, Leone WA, Li G, Kwon YM. Early outcomes of revision surgery for taper corrosion of dual taper total hip arthroplasty in 187 patients. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1549-1554. doi: 10.1016/j.arth.2016.01.015.
- [21] Liow MHL, Dimitriou D, Tsai TY, Kwon YM. Preoperative risk factors associated with poor outcomes of revision surgery for "pseudotumors" in patients with metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2835-2842. doi: 10.1016/j.arth.2016.

05.034.
[22] Matharu GS, Pynsent PB, Sumathi VP, Mittal S, Buckley CD, Dunlop DJ, et al. Predictors of time to revision and clinical outcomes

following revision of metal-on-metal hip replacements for adverse reaction to metal debris. *Bone Joint J.* 2014; 96B: 1600–1609. doi: 10.1302/0301-620X.96B12.33473.

Paul Lachiewicz, Brett Levine, Daniel Schweitzer, Ianiv Klaber, Francisco Bengoa

问题 8: 当患者关节置换术后疼痛时,我们是否应该常规检测血清/血液中的金属离子水平(钴和铬)?

建议: 尚无数据建议所有关节置换术后疼痛的患者常规检测血清/血液中金属离子水平。在接受 MoM THA、表面髌关节置换、颈部组配式的股骨假体或金对聚乙烯 THA 怀疑锥度腐蚀而感到疼痛的患者中,或许有理由将金属水平作为二线检测。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 4%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

由于局部高浓度水平的钴和铬, MoM 表面髌置换和使用大直径球头的 MoM THA 出现了意料之外的并发症。钴铬局部高浓度水平的存在可能与组织坏死、骨溶解、晚期脱位和罕见的全身并发症有关^[1-3]。MoM THA 术后疼痛、召回的 MoM 表面髌关节置换患者和有症状的组配式颈部 THA 患者有必要评估其金属离子水平, 这已经被广泛接受, 通常还会同时使用先进的成像技术^[1-4]。在接受 MoM THA 或表面髌关节置换后, 患者体内金属离子水平始终高于基线水平, 但对于外科干预的“阈值”尚无共识^[5]。事实上, Matharu 等报道, 如果使用特定内植物的阈值, 则在诊断 MoM THA/表面髌关节置换的不良反应方面将取得更好的结果^[6]。使用金对聚乙烯或金属对陶瓷界面的髌关节置换术患者的血液离子浓度明显低于使用 MoM 界面的患者^[5]。罕见的是, MoM THA 的深部感染可伴随组织坏死、金属沉积和血清金属水平升高。在一些获得初步筛选的病例中, 金属水平被作为基线, 而初步筛选指标包括连续 X 线片及感染实验室检查(即 ESR、CRP)。某些方面可能会增加对金属水平升高的怀疑, 包括: 钴铬材料金属头安置于钴铬金属柄, 偏心距高的假体, MoM 臼杯的垂直取向(前倾和外展), 双侧 MoM THA, 女性、活动量增加、肥胖、双模块组合假体(如头-颈和颈-体两处连接)和具有不良记录的内植物^[7,8]。然而, 最近的一个病例报告, MoM THA 发生 ALTR 时, 血清金属水平却并未升高^[9]。

在过去的 5 年里, 已经有了一些研究报道了组配式假体中锥度腐蚀现象^[4,10-12]。ALTR 的临床表现包括某些髌关节症状(髌关节易激惹、乏力、肿胀等)、晚期脱位或很少出现的全身症状。有学者建议, 在有症状的金对聚乙烯 THA 患者中, 应常规检测金属水平(即钴和铬)。在一些病例数较少的系列研究中, 因锥度腐蚀导致 ALTR 的患者, 其血清中钴水平 > 1 ppb, 钴水平高于铬水平^[11,13]。在

有症状的锥度腐蚀的患者中, 有 50% 的患者 ESR 和 CRP 可能会升高, 从而与可能的感染诊断相混淆^[10,11]。有数据显示, 某些特定厂家生产的金对聚乙烯 THA 可能更容易发生症状性锥度腐蚀^[10,11,14,15]。一般来说, 金属水平检测通常是评估金对聚乙烯 THA 疼痛的二线或三线检测手段。目前, 由于这些测试的成本和相对较低的“锥度腐蚀”发生率, 可能不建议常规检测这些金属离子水平。

没有数据推荐对接受陶瓷对陶瓷 THA、陶瓷对聚乙烯 THA、黑金(氧化锆)对聚乙烯 THA、任何 TKA 或其他骨科内植物后有症状的患者, 常规检测金属离子水平。将其作为评估关节置换术后疼痛诊疗流程的一部分是可以接受的, 然而其应在分析导致 THA 失败的常见原因之后进行。

(林剑浩·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Jennings JM, Dennis DA, Yang CC. Corrosion of the head-neck junction after total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24: 349–356.
- [2] Pivec R, Meneghini RM, Hozack WJ, Westrich GH, Mont MA. Modular taper junction corrosion and failure: how to approach a recalled total hip arthroplasty implant. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1–6.
- [3] Lash NJ, Whitehouse MR, Greidanus NV, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Delayed dislocation following metal-on-polyethylene arthroplasty of the hip due to “silent” trunnion corrosion. *Bone Joint J.* 2016; 98-B: 187–193.
- [4] Cooper HJ, Della Valle CJ, Berger RA, et al. Corrosion at the head-neck taper as a cause for adverse local tissue reactions after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1655–1661.
- [5] Hartmann A, Hannemann F, Lutzner J, et al. Metal ion concentrations in body fluids after implantation of hip replacements with metal-on-metal bearing — systematic review of clinical and epidemiological studies. *PLoS One.* 2013; 8: e70359.
- [6] Matharu GS, Berryman F, Judge A, et al. Blood metal ion thresholds to identify patients with metal-on-metal hip implants at risk of adverse reactions to metal debris: an external multicenter validation study of Birmingham hip resurfacing and corail-pinnacle implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1532V1539.
- [7] Gascoyne TC, Turgeon TR, Burnell CD. Retrieval analysis of large-head modular metal-on-metal hip replacements of a single design. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1945–1952.
- [8] Kasparek MF, Renner L, Faschingbauer M, Waldstein W, Weber M, Boettner F. Predictive factors for metal ion levels in metal-on-metal total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2018; 138: 281–286.
- [9] Tetreault MW, Jacobs JJ, Mahmud W, Nam D. Adverse local tissue reaction after a metal-on-metal total hip prosthesis without elevated serum metal ion levels. *Orthopedics.* 2018; 41: e438–e441.

- [10] Jacobs JJ, Cooper HJ, Urban RM, Wixson RL, Della Valle CJ. What do we know about taper corrosion in total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2014; 29: 668-669.
- [11] Plummer DR, Berger RA, Paprosky WG, Sporer SM, Jacobs JJ, Della Valle CJ. Diagnosis and management of adverse local tissue reactions secondary to corrosion at the head-neck junction in patients with metal on polyethylene bearings. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 264-268.
- [12] Peters RM, Willemsse P, Rijk PC, Hoogendoorn M, Zijlstra WP. Fatal cobalt toxicity after a non-metal-on-metal total hip arthroplasty. *Case Rep Orthop*. 2017; 2017: 9123684.
- [13] Fillingham YA, Della Valle CJ, Bohl DD, et al. Serum metal levels for diagnosis of adverse local tissue reactions secondary to corrosion in metal-on-polyethylene total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: S272-S277.
- [14] Raju S, Chinnakkannu K, Puttaswamy MK, Phillips MJ. Trunnion corrosion in metal-on-polyethylene total hip arthroplasty: a Case Series. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017; 25: 133-139.
- [15] McGrory BJ, MacKenzie J, Babikian G. A High prevalence of corrosion at the head-neck taper with contemporary zimmer non-cemented femoral hip components. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 1265-1268.

Carlos Bracho, Rafael J. Sierra, Rene Mihalič, Craig J. Della Valle, Linda Suleiman

问题 9: 出现 ALTR 时,应该如何诊断 PJI?

建议

出现 ALTR 时,由于常用的检测手段可能出现假阳性(包括观察手术部位的外观),PJI 的诊断极富挑战性。建议术前采用侵入性评估方法,包括髋关节腔穿刺(将关节液送检行人工滑液 WBC 计数、分类和培养)。滑膜液 LE 检测也是一种可行、廉价、可靠的方法。目前尚无证据支持此种情况下用于诊断 PJI 的其他滑液生物标志物。

证据等级: 见表 2-2-2。

表 2-2-2 各检测方法的证据等级

检 查	强 度
临床和放射学检查	专家共识:在局部组织不良反应中没有支持 PJI 诊断的证据
血清标志物(ESR 和 CRP)	高质量
滑液 WBC 计数、人工计数和 PMN	高质量
滑液的 LE 试验	中等
滑膜液中的 CRP	有限
其他液体生物标志物(α -防御素、IL-6 和 IL-8)	专家共识:在局部组织不良反应中没有支持 PJI 诊断的证据

代表投票: 同意: 84%;反对: 7%;弃权: 9%。绝对多数,强烈共识。

阐释

ALTR 愈发普遍,继发于失败的 MoM 界面及金对聚乙烯头颈交界处的腐蚀^[1,2]。ALTR 的许多症状和体征都与 PJI 相似,包括疼痛、运动范围受限、髋关节周围肿胀以及术中或术前抽吸的脓液外观^[3-5]。此外,许多用于诊断 PJI 的常用标志物,包括 ESR、CRP、滑液 WBC 计数、PMN 分类及滑液 α -防御素,在出现 ALTR 时都会造成比预期高的假阳性率。所以,此种情况下的 PJI 诊断极具挑战性。

临床表现及影像学表现

目前还没有证据证明临床和影像学(即 X 线、CT 和 MRD)检查结果在合并 ALTR 时对 PJI 诊断的准确性。然而,经协商,这些检查在初步怀疑 PJI 时是必须的。

Mikheal 等^[4]首先报道了 MoM 假体界面失败后,诊断 PJI 富有挑战。文中共涉及 2 例接受 MoM THA 的患

者,这两名患者表现为疼痛和血清炎症标志物升高,如同 PJI 的表现一般。同样,Cooper 等描述了类似表现的几例患者,包括术中脓性滑液^[2]。这是金对聚乙烯界面头颈交界处侵蚀继发 ALTR 的首批文章之一。随后,一些报道指出滑液 WBC 计数和分类在此种情况下诊断 PJI 可能造成假阳性。文章作者指出,假阳性可能是由于细胞碎片导致检验机器在进行滑膜 WBC 计数和分类时产生错误^[6-8]。因此,对于 ALTR,建议手动计算滑液 WBC 计数和分类^[4-6,9]。

Yi 等专门针对由 ALTR 导致髋关节翻修时 PJI 诊断,进行了一项最大的研究^[7]。该研究回顾了 150 例连续失败的 THA 患者,特别注意术前血清 ESR 和 CRP 以及滑液 WBC 计数和分类。共 19 位患者符合 MSIS 的 PJI 诊断标准。141 例行滑液 WBC 计数的样本中,47 例(33%)因存在粗大的细胞碎片、金属碎片、凝块或其他一些异常,被认为不准确或不可靠的。他们提出:自动滑液 WBC 计数容易产生假阳性结果,只有采用人工细胞计数时结果才

足够可靠^[7]。在一项类似的研究中,Wyles 等报道了 39 名患者,其中 4 名被认为是 PJI^[10]。然而,由于标本质量的原因,33%的标本不能进行滑液 WBC 计数^[10],这使得 Wyles 等觉得,WBC 分类才是诊断的最好方法^[6,10]。

由于一些报道发现滑膜液中的 CRP 水平会升高,因此建议将其作为提高 PJI 诊断的简单且成本效益高的方法^[11]。然而,在每项研究中,滑液 CRP 的阈值各不相同:2.8 mg/L、3.65 mg/L、6.6 mg/L、9.5 mg/L 和 12.2 mg/L^[12-14],需要进一步研究来确定该检测方法的效用。

Tischler 等报道,使用 LE 测试条辅助 PJI 的快速诊断。文中涉及 76 例因 MoM 界面失败或者组配部件交界处发生腐蚀而导致翻修的患者^[15]。5 例患者深部感染。不幸的是,有 15 个样本被排除在外,因为滑液的严重变色使得试剂条的解释不可靠,这也是该测试的已知弱点^[15,16]。虽然 LE 试纸条具有合理的敏感性(80%)和特异性(93%),但阳性预测值仅为 50%^[15]。其阴性预测值为 98%,提示了 LE 试纸条作为“排除”测试的实用性。此外,其敏感性仅次于滑膜 WBC 计数。根据这些以及其他研究的结果,LE 试验可用于术中鉴别 PJI 与无菌性失败^[15,17,18]。

α -防御素因其高灵敏度和特异性而被认为是诊断 PJI 的一种精确检测方法^[19-24]。在一项多中心研究中,Okroj 等回顾性分析了 26 名接受 α -防御素检测且患有 ALTR 的患者^[25]。其中,1 例患者符合 MSIS 提出的 PJI 诊断标准。然而,26 个髌关节中 9 个 α -防御素是阳性结果,其中 8 个(31%)是假阳性,除了 α -防御素是阳性外,这 8 名患者的滑膜液均呈阳性,但这其中的 5 名滑膜液阳性可能是假阳性。不幸的是,由此可见,与滑液 WBC 计数一样, α -防御素也容易在 ALTR 时产生假阳性结果^[25]。

组织病理学作为 MSIS 诊断 PJI 标准的一部分,也是 AAOS 临床实践指南推荐的 PJI 诊断检测手段^[26]。Gramatopoulos 等研究了 104 个 MoM 界面失败的病例。他们确诊了 7 例感染的髌关节,并提出了诊断 PJI 的标准组织病理学内容:每高倍视野下 PMN>5 个^[27]。

由于滑液处于 PJI 病变部位,理论上其比血清学检测更敏感,许多关于 PJI 诊断的研究最近都将焦点转移到了滑液上。许多抗菌肽和炎性细胞因子被认为是代表感染的滑膜生物标志物,包括 CRP、IL-1、IL-6、IL-8、IL-17A、 γ -干扰素、TNF 和抗菌肽 LL-37^[21]。滑液生物标志物 α -防御素、IL-6 和 IL-8 对 PJI 的诊断均具有较高的敏感性,有可能用于 PJI 的联合诊断^[13,14,24]。然而,这些研究很少,也没有证据支持使用这些生物标志物作为合并局部组织不良反应时诊断 PJI 的工具。

鉴于这些发现,在患者合并 ALTR 时,应采用更加侵入性的方法评估 PJI。尤其在翻修手术前,建议对髌关节进行穿刺以获得培养结果。可以将这些结果结合人工滑液 WBC 计数和分类用以评估合并 ALTR 时的 PJI。当样本没有被过量的金属碎片或血液污染,导致试剂条结果不可靠时,LE 也可作为诊断 PJI 的辅助工具。这些方法有

助于外科医生在翻修术前对关节情况做到心里有数。

(林剑浩·译 陈继营·审核)

参考文献:

- [1] Cooper HJ, Della Valle CJ, Berger RA, Tetreault M, Paprosky WG, Sporer SM, et al. Corrosion at the head-neck taper as a cause for adverse local tissue reactions after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1655-1661.
- [2] Cooper HJ, Urban RM, Wixson RL, Meneghini RM, Jacobs JJ. Adverse local tissue reaction arising from corrosion at the femoral neck-body junction in a dual-taper stem with a cobalt-chromium modular neck. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 865-872. doi: 10.2106/JBJS.L.01042.
- [3] Galbraith JG, Butler JS, Browne T-J, Mulcahy D, Harty JA. Infection or metal hypersensitivity? The diagnostic challenge of failure in metal-on-metal bearings. *Acta Orthop Belg.* 2011; 77: 145-151.
- [4] Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ. Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91: 443-446. doi: 10.2106/JBJS.H.00603.
- [5] Judd KT, Noiseux N. Concomitant infection and local metal reaction in patients undergoing revision of metal on metal total hip arthroplasty. *Iowa Orthop J.* 2011; 31: 59-63.
- [6] Wyles CC, Larson DR, Houdek MT, Sierra RJ, Trousdale RT. Utility of synovial fluid aspirations in failed metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 818-823. doi: 10.1016/j.arth.2012.11.006.
- [7] Yi PH, Cross MB, Moric M, Levine BR, Sporer SM, Paprosky WG, et al. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 498-505. doi: 10.1007/s11999-014-3902-5.
- [8] Lombardi AV, Barrack RL, Berend KR, Cuckler JM, Jacobs JJ, Mont MA, et al. The Hip Society: algorithmic approach to diagnosis and management of metal-on-metal arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 14-18. doi: 10.1302/0301-620X.94B11.30680.
- [9] Earll MD, Earll PG, Rougeux RS. Wound drainage after metal-on-metal hip arthroplasty secondary to presumed delayed hypersensitivity reaction. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 338. e5-e7. doi: 10.1016/j.arth.2009.11.006.
- [10] Wyles CC, Van Demark RE, Sierra RJ, Trousdale RT. High rate of infection after aseptic revision of failed metal-on-metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 509-516. doi: 10.1007/s11999-013-3157-6.
- [11] Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 12-6. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.018.
- [12] Wang C, Wang Q, Li R, Duan JY, Wang CB. Synovial fluid C-reactive protein as a diagnostic marker for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J.* 2016; 129: 1987-1993. doi: 10.4103/0366-6999.187857.
- [13] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [14] Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MBP, Klika AK, Barsoum WK, Rueda CAH. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017; 25: 763-772. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00548.
- [15] Tischler EH, Plummer DR, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Leukocyte esterase; metal-on-metal failure and periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2260-2263. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.012.
- [16] Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte esterase from synovial fluid aspirate; a technical note. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 193-195. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.023.
- [17] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 2242-2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
- [18] Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 8-11. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.037.
- [19] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. -defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection-best available test? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 456-460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.
- [20] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection responds to a wide spectrum of organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2229-2235. doi: 10.1007/s11999-015-4152-x.
- [21] Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 99-103. e1. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.025.

- [22] Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 4006-4009. doi: 10.1007/s11999-014-3900-7.
- [23] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 198-203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7.
- [24] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3254-3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [25] Okroj KT, Calkins TE, Kayupov E, Kheir MM, Bingham JS, Beauchamp CP, et al. The alpha-defensin test for diagnosing periprosthetic joint infection in the setting of an adverse local tissue reaction secondary to a failed metal-on-metal bearing or corrosion at the head-neck junction. *J Arthroplasty.* 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.007.
- [26] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [27] Grammatopoulos G, Munemoto M, Inagaki Y, Tanaka Y, Athanasou NA. The diagnosis of infection in metal-on-metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2569-2573. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.064.

2.3 实验室检查

Noam Shohat, Susan Odum

问题 1: 作为 PJI 的诊断工具,其可被接受的敏感度、特异度、NPV 和 PPV 分别是怎样的?

建议: 一个诊断工具的有效性通常是通过灵敏度、特异度、NPV 和 PPV 来衡量的(表 2-2-3)。一个完美的诊断工具应该能够正确地将 100% 的 PJI 患者诊断为感染,而将 100% 的无菌性问题的患者诊断为非感染。因为没有一项检查作为诊断工具是可完美使用的,我们只能在诊断工具的灵敏度和特异度之间寻求平衡,因为通常增加其中一个会相应地减少另一个。为了减少假阳性和假阴性的比率,从各个角度推测考虑患者感染的验前概率是极为重要的^[1-3],包括患者感染的危险因素、临床检查和在疾病评估时可以用到的其他任何检查。

表 2-2-3 各种 PJI 诊断工具

变 量	敏感度(95%CI)	特异度(95%CI)	阳性预测值(95%CI)	阴性预测值(95%CI)
血清学检查	98.5%*(96.2%~99.6%)	100%(97.6%~100%)	100%(100%~100%)	97.5%(93.7%~99.1%)
关节滑液检查	100%*(98.3%~100%)	100%(85.2%~100%)	100%(100%~100%)	100%(100%~100%)
术中发现	92.9%(80.5%~98.5%)	95.8%(78.8%~99.9%)	97.5%(85.1%~99.6%)	88.5%(72.0%~95.8%)
总体	96.9%(93.8%~98.8%)	99.5%(97.2%~100%)	100%(99.7%~100%)	96.7%(93.3%~98.4%)

注:*,被诊断为感染的敏感度或被判断为需要进一步进行相关检查的敏感度。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 79%;反对: 10%;弃权: 11%。绝对多数,强烈共识。

阐释

当遇到患者出现 TJA 后失败的问题时,PJI 应该始终被纳入是导致失败原因的考虑范围。在调查的不同方面和时间点上,我们乐意接受不同的敏感度和特异度。在最近的一项研究中表明,通过采用逐步分析的方法开发了一种基于证据的用于诊断 PJI 的算法。这种逐步分析的方法能够使我们根据病情发生的时间点、先前做过的可获得的检查以及检查的有创程度来最大限度地提高每个步骤的灵敏度和特异度(表 2-2-3)。

在第一次接触患者的病情时,我们通常依靠危险因素、临床表现和简单的血清学标志物来进一步指导我们分析。在早期阶段,我们希望检查能够尽可能地敏感,因为

将感染误诊为无菌性问题可能会导致灾难性的后果。有趣的是,即使血清学检测(作为筛查工具)是阴性的,PJI 的风险也达到 2.5%。这就强调了验前概率的重要性,根据距离上次手术的时间(<2 年),对关节进行手术的次数,以及红肿、心动过速、关节活动度降低等阳性临床表现,在临床上高度怀疑感染的患者,应该进一步地检查来增加这一阶段的诊断敏感度^[4-7]。

下一阶段的检查是关节穿刺抽取滑液。近年来,众多标志物被证明具有高度的敏感性和特异性^[8-15]。需要接受关节穿刺滑液检查的患者本身已经被证实具有高度 PJI 风险,加之近年来我们对于滑液分析已经有了更多更深入的了解,这就使得从业医生能获得一项灵敏度高(100%)同时特异度高(100%)的非常优异的感染诊断检查。大部

分患者在这个阶段将会被确诊。

如果此时还不能得到明确的诊断结果,那么就on应该使用术中发发现来帮助诊断。此时仍未被诊断为感染性或无细菌性失败的患者通常是关节腔积液少穿刺无法获得或隐匿性感染的诊断困难的患者。因此,这一阶段具有相对较低的敏感度和特异度,有15%的到达这一阶段的患者无法得到诊断。这些患者经常在临床实践中被遇到,并且是真正的诊断难题。指出这一独特的患者群体不仅可以促进临床实践的认识加深,而且让我们认识到我们需要进一步的研究和开发新技术来减少处于这一灰色区域的患者数量,从而提高对这些边缘患者的诊断敏感度和特异度。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08140-3.
- [2] Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr*. 2007; 96: 487-491. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00179.x.
- [3] Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1350-1358. doi: 10.1056/NEJM197906143002402.
- [4] Tsaras G, Osmon DR, Mabry T, Lahr B, St Sauveur J, Yawn B, et al. Incidence, secular trends, and outcomes of prosthetic joint infection: a populationbased study, olmsted county, Minnesota, 1969-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 1207-1212. doi: 10.1086/668421.
- [5] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological

- actiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 2386-2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [6] Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 132-139.
- [7] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1098-1100. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03510.x.
- [8] Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J*. 2016; 10: 654-661. doi: 10.2174/1874325001610010654.
- [9] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 3254-3262. doi: 10.1007/s11999-014-3543-8.
- [10] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [11] Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1917-1920. doi: 10.2106/JBJS.M.01591.
- [12] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [13] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 1439-1445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
- [14] Omar M, Erttinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, et al. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 173-176. doi: 10.1302/0301-620X.97B2.34550.
- [15] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.

Montri D, Wongworawat, Jay Shah, Grigor Grigoryan, Jonathan D. Creech

问题 2: 如果 ESR 和 CRP 都处于 PJI 的诊断阈值以下,是否就能排除 PJI 的诊断?

建议: 低于阈值的血清 ESR 和 CRP 水平(MSIS 和 ICM 确定的阈值标准)并不能排除 PJI 的诊断。在一些由缓慢生长的病原体引起的 PJI 病例中,血清 ESR 和 CRP 水平可以表现为正常。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 100%;反对: 0;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

PJI 的诊断是骨科医生面临的最大的挑战之一。对于 PJI 的诊断,没有一项完全准确的测试;因此,对于怀疑患有 PJI 的患者,临床医生必须使用组合测试的方法。PJI 的第一次定义是由 MSIS 发起的,后来由 ICM 在 2013 年对该定义进行了修改。根据这个定义,ESR 的截断值为 > 30 mm/h,CRP 的截断值为 > 10 mg/L(急性 PJI > 100 mg/L)^[1]。根据 AAOS 的诊断指南,血清 ESR 和 CRP 是筛选疑似 PJI 患者的第一线指标^[2]。介绍 PJI 的 MSIS 诊断标准的文献明确指出,当 PJI 是由不引起生理性炎症的缓慢生长的病原体引起时,例如痤疮丙酸杆菌,包括 ESR 和 CRP 在内的一些 PJI 诊断的标志物仍可能是正常的^[3~5]。

McArthur 等^[6]报道,有 4% 的 PJI 病例是血清学阴性的(ESR 和 CRP 阴性)。本研究中绝大多数 PJI 患者是由缓慢生长的病原体感染的,包括凝固酶阴性葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌和棒状杆菌属。在研究队列中,有 3 名患者是由强毒力病原体感染的,然而,所有的患者在对他们的诊断工作开始前都接受过抗生素治疗。Nozdo 等^[7]报道,痤疮丙酸杆菌感染的 PJI 病例与 MSSA 感染相比,诱发的全身反应更轻,因此保持高度的临床怀疑和延长培养是诊断这类患者为 PJI 的关键。在 Figa 等^[8]的另一项研究中,作者指出在他们的研究队列中超过半数的痤疮丙酸杆菌感染的 PJI 的指标低于 ESR 和 CRP 的诊断阈值。

ESR 和 CRP 的联合诊断也常常呈现出假阴性。Johnson 等^[9]报道,在依据 MSIS 诊断标准时,ESR 和 CRP 的联合诊断的假阴性率为 11.1%。作者的结论是平缓的

血清学指标水平是由于某些 PJI 患者的炎症反应不充分导致的。其他的一些研究也与这一发现相同：Saleh 等^[10]得出结论,ESR 和 CRP 的联合诊断是以牺牲敏感性为代价来提高特异性。Shahi 等^[11]报道了 ESR 与 CRP 联合诊断的敏感性和特异性分别为 84%和 47%。

PJI 患者在诊断工作开始之前治疗性使用抗生素也可能是 ESR 和 CRP 出现假阴性的原因。如 Shahi 等一项研究表明,如果仅利用 ESR 和 CRP 作为筛查指标,使用抗生素可能会导致 PJI 漏诊的另一个原因^[12]。

在术后早期阶段诊断急性 PJI 也是一个挑战,因为这些标志物在这一阶段通常是升高的。Alijanipour 等^[13]进行了一项回顾性研究,并调查了血清学标志物的建议阈值。作者认为,在术后早期,应该使用不同的阈值来评估患者。在 Yi 等另一项研究中^[14],作者报道了在术后早期阶段诊断 PJI 的最佳截断值应该高于 MSIS 推荐和常规应用的截断值。

总之,虽然血清 ESR 和 CRP 是筛选 PJI 的一线指标,但检测结果阴性并不能排除感染的可能性。外科医生需要认识到这一事实,并考虑误诊 PJI 带来的巨大负担。在临床高度怀疑 PJI 的情况下,我们建议综合性应用各种检测的组合来排除或确认感染存在的可能性。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [2] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip

- and knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 1355-1357. doi: 10.2106/JBJS.9314ebo.
- [3] Kanafani ZA, Sexton DJ, Pien BC, Varkey J, Basmania C, Kaye KS. Postoperative joint infections due to propionibacterium species: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1083-1085. doi: 10.1086/605577.
- [4] Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS One*. 2010; 5: e9358. doi: 10.1371/journal.pone.0009358.
- [5] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [6] McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 939-944. doi: 10.1302/0301-620X.97B7.35500.
- [7] Nodzo SR, Westrich GH, Henry MW, Miller AO. Clinical analysis of Propionibacterium acnes infection after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 1986-1989. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.025.
- [8] Figa R, Muñetón D, Gómez L, Matamala A, Lung M, Cuchi E, et al. Periprosthetic joint infection by Propionibacterium acnes: clinical differences between monomicrobial versus polymicrobial infection. *Anaerobe*. 2017; 44: 143-149. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.008.
- [9] Johnson AJ, Zywił MG, Stroh A, Marker DR, Mont MA. Serological markers can lead to false negative diagnoses of periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35: 1621-1626. doi: 10.1007/s00264-010-1175-5.
- [10] Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Jt Res*. 2018; 7: 85-93. doi: 10.1302/2046-3758.71.BJR-2017-0323.
- [11] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [12] Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, Chen A, Restrepo C, Zmistowski B, et al. Premature therapeutic antimicrobial treatments can compromise the diagnosis of late periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2015. doi: 10.1007/s11999-015-4142-z.
- [13] Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3186-3195. doi: 10.1007/s11999-013-3070-z.
- [14] Yi PH, Cross MB, Moric M, Sporer SM, Berger RA, Della Valle CJ. The 2013 Frank Stinchfield Award; diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 424-429. doi: 10.1007/s11999-013-3089-1.

Majd Tarabichi, AliSina Shahi

问题 3: 在 PJIS 的诊断中,D-二聚体的诊断精确性和阈值是什么?

建议: 最近的文献支持使用 D-二聚体作为血清学标志物来诊断 PJI。D-二聚体已被证明在 850 ng/mL 的阈值下表现最好。然而,这个阈值是在单个机构研究的一个研究队列内部确定的。需要进一步的研究来验证这个阈值或建立一个更严格的阈值。

证据水平: 有限。

代表投票: 同意: 74%;反对: 16%;弃权: 10%。绝对多数,强烈共识。

阐释

血清学标志物通常是对怀疑患有 PJI 的患者的第一线检查^[1]。AAOS 临床实践指南建议采集血液用于测定血清 ESR 和 CRP。这两种检测会因为多种原因出现不足,它们可能会在全身炎症状态或其他一些关节外感染的患者中假性升高^[2,3]。其次,ESR 和 CRP 在低毒力病原体感染的患者中可能产生假阴性的结果,例如瘰疬丙酸杆菌^[4]。最后,在人工关节置换术进程中的术后早期阶段,ESR 和 CRP 可能会出现生理性地升高,这使得 PJI 在急性起病的情况下很难被解释^[5-7]。鉴于这些缺点的存在,我们明确需要寻找新的血清学标志物。

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,是一种非常普遍的实验室检查方法,已经被作为筛查试验用于怀疑有肺栓塞的患者^[8-10]。在 Shahi 等一项研究中^[11],连续一系列共 143 例因感染和无菌性失败进行人工关节翻修术的病例,均

进行术前抽血,并送往实验室进行D-二聚体、ESR和CRP的血清学测定。以MSIS的PJI定义^[12]作为金标准和850 ng/mL的D-二聚体阈值,D-二聚体呈现出89%的敏感性和93%的特异性。ESR和CRP分别呈现出73%和79%的敏感性,78%和80%的特异性。在Lee等另一项研究中,在术后第1、2、3天和2、6周进行连续抽血来形成基线,测定血D-二聚体、ESR和CRP^[13]。总的来说,ESR直到术后6周才恢复正常,而CRP在术后2周前一直保持升高。而术后第2天,血清D-二聚体的水平恢复正常。因此,D-二聚体的优点是双重的:优异的敏感性和特异性,以及手术后迅速下降到基线水平,可以用来评估可疑的急性PJI。

虽然在850 ng/mL的阈值下,D-二聚体的性能明显优于ESR和CRP,但是值得重视的是,这一阈值的计算是为了在这一内部的特定队列中最大化D-二聚体的表现。还需要进行更大的队列研究,来进一步验证D-二聚体作为PJI的血清学标志物的可行性,同时也为了建立可以普遍使用的D-二聚体诊断阈值。鉴于D-二聚体优异的诊断性能和在医院中的普遍可及性,我们建议常规使用D-二聚体作为评估疑似PJI患者的血清学标志物组合的一部分。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

[1] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline:

- diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18: 771-772.
- [2] Covey DC, Albright JA. Clinical significance of the erythrocyte sedimentation rate in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1987; 69: 148-151.
- [3] Shih LY, Wu JJ, Yang DJ. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in patients with total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1987; 238-246.
- [4] Sanzén L, Sundberg M. Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases. *Acta Orthop Scand*. 1997; 68: 461-465.
- [5] White J, Kelly M, Dunsmuir R. C-reactive protein level after total hip and total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 909-911.
- [6] Moreschini O, Gregg G, Giordano MC, Nocente M, Margheritini F. Postoperative physiopathological analysis of inflammatory parameters in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Int J Tissue React*. 2001; 23: 151-154.
- [7] Bilgen O, Atici T, Durak K, Karacinoğullari null, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res*. 2001; 29: 7-12. doi: 10.1177/147323000102900102.
- [8] Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost*. 1994; 71: 1-6.
- [9] Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 906: 23-31. doi: 10.1007/5584_2016_103.
- [10] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 7-12.
- [11] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [12] Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [13] Lee YS, Lee YK, Han SB, Nam CH, Parvizi J, Koo KH. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res*. 2018; 13: 36. doi: 10.1186/s13018-018-0730-4.

Jess H. Lonner, Yale Fillingham, Hany Bedair

问题 4: 滑液中白细胞计数和中性粒细胞百分比的水平在TJA术后随时间如何变化?

建议: 滑液中白细胞计数和中性粒细胞百分比的水平随着关节置换术后的时间延长慢慢降低。这是在急性和慢性PJI的诊断中使用这些参数的不同阈值背后的基本原理。

证据水平: 有限的。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 4%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

我们已经认识到滑液组分随着术后时间的增加而发生变化,这是在急性和慢性PJI的诊断中使用不同的最佳截断值的原因。在上一次共识会议期间,对于急性PJI(<术后6周)的诊断推荐的截断值,滑液WBC计数>10 000 μ L,以及PMN百分比>90%^[1]。同样,慢性PJI的截断值为滑液WBC计数>3 000 μ L和PMN百分比>80%^[1]。当对最佳截断值根据术后持续时间跨度进行调整来鉴别急性和慢性PJI时,滑液分析仍然是一种高度可靠的诊断工具,在急性和慢性PJI中具有相似的诊断精确性。

虽然WBC计数和PMN百分比的调整提高了急性和慢性PJI的诊断精确性,但我们对滑液分析结果逐周改变的特性的可靠了解仍然有限。例如,我们对术后2周和6

周应用相同的阈值是否具有相同的诊断可靠性没有足够的理解。因为我们没有具体文献来比较所提出的这两种情况,我们不得不定性地比较在术后的不同时间使用相似截断值的两项研究。

Kim等和Bedair等分别研究了在初次TKA术后早期使用相近最佳截断值的滑液分析的诊断精确性。但两项研究分别纳入了3周和6周的不同患者群体^[4,6]。Kim等研究发现,WBC计数>11 200 μ L的阈值敏感性、特异性、PPV和NPV分别为100%、98.9%、65.4%和100%^[6]。同样的,PMN百分比>88%的阈值敏感性、特异性、PPV和NPV分别为100%、65.6%、5.7%和100%^[6]。

当与Bedair等发表的诊断特征相比较时(表2-2-4),两项研究发现滑液WBC计数和PMN百分比具有相似的诊断精确性。因此,增加术后时间跨度似乎对术后3~6

表 2-2-4 滑液分析截断值和相关统计学特征

变量/统计检验	急性髋关节 PJI ^[2]	慢性髋关节 PJI ^[3]	急性膝关节 PJI ^[4]	慢性膝关节 PJI ^[5]
WBC 计数的截断值(μL);PMN%	>12 800;>89%	>3 966;>80%	>10 700;>89%	>3 000;>80%
敏感性(WBC 计数;PMN%)	89%;81%	89.5%;92.1%	95%;84%	80.6%;83.9%
特异性(WBC 计数;PMN%)	100%;90%	91.2%;85.8%	91%;69%	91.2%;94.9%
阳性预测值(WBC 计数;PMN%)	100%;91%	76.4%;59.3%	62%;29%	67.5%;78.8%
阴性预测值(WBC 计数;PMN%)	88%;79%	97.5%;98.0%	99%;97%	95.4%;96.3%

周诊断精确度的影响有限。然而,相同的结论对于慢性 PJI 的诊断可能并不成立。

Christensen 等调查了增加时间间隔对接受关节穿刺术的 TKA 患者的滑液分析的影响,这些患者接受关节穿刺是作为评估是否发生 PJI 的一部分检查,并且这些患者最终被确定没有发生 PJI^[7]。作者分别于术后 45 天内、45~90 天、3 个月~1 年、1~2 年进行滑液分析调查。他们的数据显示滑液 WBC 计数和 PMN 百分比在术后 3 个月到 1 年间恢复正常^[7]。因此,增加术后时间间隔可能改变在诊断慢性 PJI 时对滑液分析结果的解读。

(何人可·译 张先龙/王俊杰·审校)

参考文献:

[1] Springer BD. The diagnosis of periprosthetic joint infection. J

Arthroplasty. 2015; 30: 908-911.

- [2] Yi PH, Cross MB, Moric M, Sporer SM, Berger RA, Della Valle CJ. The 2013 Frank Stinchfield Award; diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2014; 472: 424-429.
- [3] Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, et al. Synovial fluid cell count for diagnosis of chronic periprosthetic hip infection. J Bone Joint Surg Am. 2017; 99: 753-759.
- [4] Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award; diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 34-40.
- [5] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, Balboni F, Baldini A. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. Arch Orthop Trauma Surg. 2018; 138: 165-171.
- [6] Kim SG, Kim JG, Jang KM, Han SB, Lim HC, Bae JH. Diagnostic value of synovial white blood cell count and serum C-reactive protein for acute periprosthetic joint infection after knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2017; 32: 3724-3728.
- [7] Christensen CP, Bedair H, Della Valle CJ, Parvizi J, Schurko B, Jacobs CA. The natural progression of synovial fluid white blood-cell counts and the percentage of polymorphonuclear cells after primary total knee arthroplasty: a multicenter study. J Bone Joint Surg Am. 2013; 95: 2081-2087.

● ● ● ● ●
Stergios Lazarinis, Carl Deirmengian, Hannah Eriksson

问题 5: α -防御素在 PJI 诊断中的作用是什么?

建议: 滑液中 α -防御素的测定是对现有 PJI 诊断试验的补充。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 82%; 反对: 14%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

α -防御素是中性粒细胞对病原体做出响应而释放出的抗菌肽。它们可以在滑液中被检出, 并且已经被建议作为判断 PJI 的指标。 α -防御素作为 PJI 诊断标志物的应用在 2014 年首先由 Deirmengian 等提出^[1]。

有两种商业上可获得的方法来测量滑液中的 α -防御素: ① 以酶联免疫吸附测定为基础的 α -防御素免疫测定 (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA), 它能在 24 小时内给出数值读数。② α -防御素侧向层析试验 (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA), 能在几分钟内给出是或否的判读。两种检测方法都是为符合作为 PJI 诊断的金标准的 MSIS 标准而发展起来。

α -防御素实验室测试

基于 α -防御素的实验室免疫分析检测了滑液中的 α -防御素浓度, 提供的结果为测量值/阳性判定值比值。这种形式的分析已经在许多机构开展了研究, 包括罗斯曼研究所^[1]、亚利桑那州梅奥诊所^[2]、克利夫兰诊所 (克利夫兰)^[3]、克利夫兰诊所 (佛罗里达州)^[4] 和德国的 HELIOS ENDO-Klinik^[5]。表 2-2-5 列出了这些研究的结果。在以 PJI 的 MSIS 共识标准作为金标准的前提下, α -防御素实验室测试的敏感性和特异性均超过了 95%。

除了单一研究之外, α -防御素实验室测试的荟萃分析也有报道。Lee 等^[6]对滑液 WBC 计数、PMN 百分比、CRP、 α -防御素、LE、IL-6、IL-8 和病原体培养在诊断 PJI 中的表现进行了荟萃分析。他们发现, α -防御素实验室测试相比其他独立测试显示出最高的灵敏度 (97%)。

表 2-2-5 进行 α -防御素实验室免疫分析研究的研究机构

机构	数量	金标准	敏感性	特异性
罗斯曼研究所	149	MSIS Criteria	97% (36/37)	96% (107/112)
梅奥诊所(亚利桑那州)	61	MSIS Criteria	100% (33/33)	95% (83/87)
克利夫兰诊所(克利夫兰)	111	MSIS Criteria	100% (24/24)	98% (53/54)
HELIOS ENDO-Klinik	156	MSIS Criteria	97% (28/29)	97% (123/127)
克利夫兰诊所(佛罗里达州)	70	MSIS Criteria	97% (34/35)	97% (34/35)
合计	547		98.1% (95%CI 95%~100%)	96.4% (95%CI 94%~98%)

在这项荟萃分析中,没有其他测试的灵敏度 $>90\%$ 。在同样的研究中, α -防御素测试被发现相比其他独立测试在 PJI 诊断中具有最高的特异性(96%)。一项由 Yuan 等^[7]开展的荟萃分析发现, α -防御素测试的敏感性为 96%,特异性为 95%。同样,Li 等^[8]的荟萃分析显示了 98%的敏感性和 97%的特异性。

α -防御素侧向层析试验

α -防御素侧向层析试验是一种可以在手术室中进行的快速测试。使用者必须按照装置的使用说明,将滑液添加到加样框内,然后通过一段时间的等待来显示是否有指示线出现。指示线的出现表明了检验阳性。显然,这个装置的结果不仅取决于测试的固有诊断特性,而且取决于使用的用法。关于 α -防御素侧向层析试验性能的文献报道与实验室测验的文献研究是不一致或者受限的。例如,虽然所有报道的实验室测验方面的主要研究都相对大型,并且使用 MSIS 标准作为金标准,但是报道侧向层析试验的研究的患者人数差异很大,并且并非所有研究都严格使用 MSIS 或 ICM 诊断标准。

4 项小型的研究,每个都有极少的 PJI 病例数和非常大的置信区间,报道了他们在 α -防御素侧向层析试验中的初步经验(表 2-2-6)。值得引起重视的是,Sigmund 等报道^[9]在方法学上因为缺乏滑液 WBC 和 PMN%来用于诊断,以及纳入了大量间隔器期的关节穿刺液而受到限制。Kasperek 等^[10]和 Sigmund 等^[9]考虑到他们研究中 α -防御素侧向层析试验和组织学冰冻切片的术中的显著等效性,建议术中用 α -防御素侧向层析试验代替组织学冰冻切片。但是,考虑到这 4 项研究的非常小的病例数和非常大的置信区间,得出任何有意义的结论都是困难的。

表 2-2-6 关于 α -防御素侧向层析试验的小型研究报告

作者	n	PJI	金标准	敏感性 (95%CI)	特异性 (95%CI)
Kasperek 等 ^[10]	40	12	ICM	67% (35%~89%)	93% (75%~99%)
Sigmund 等 ^[9]	50	13	修改后的 MSIS	69% (46%~92%)	94% (84%~100%)
Suda 等 ^[11]	30	13	MSIS	77% (没区间)	82% (没区间)
Balato 等 ^[12]	51	16	ICM	88% (75%~95%)	97% (87%~100%)

还有 3 项使用 MSIS 标准作为金标准的关于 α -防御素的侧向层析试验的大型研究(表 2-2-7)。Renz 等^[13]研究同时也报道了与其他诊断标准相比的结果,但是为了保持一致,表 2-2-7 中仅包括基于 MSIS 标准的结果。

表 2-2-7 α -防御素侧向层析试验更大宗的研究报告

作者	n	PJI	金标准	敏感性 (95%CI)	特异性 (95%CI)
Berger 等 ^[14]	121	34	MSIS	97% (85%~100%)	97% (90%~99%)
Gehrke 等 ^[15]	223	76	MSIS	92% (84%~97%)	100% (97%~100%)
Renz 等 ^[13]	212	45	MSIS	84% (71%~94%) 除外窦道时为 94%	96% (92%~99%)

有两项研究试图用荟萃分析技术来评价侧向层析试验。第一项研究是由 Suen 等^[16]完成的,不包括最近由 Gehrke 等^[15]、Berger 等^[14]或 Renz 等^[13]发起的大型研究。此外,他们包含了 Sigmund 等的报道。这是项有问题的报道,因为缺乏诊断数据和纳入了大量间隔器期的关节抽吸液。第二项研究是 Eriksson 等^[17]完成的,同样由于相似的原因而受到限制,即近期的大型研究不包括在内,但包括了 Sigmund 等的潜在受限的研究^[9]。

特殊考虑

α -防御素免疫测定试验似乎不受先前使用过抗生素的影响,并且覆盖了广泛的能引起 PJI 的潜在病原体^[18,19]。此外,其结果似乎也不受患者相关因素的影响,比如炎症性疾病的存在(Synovasure α -防御素白皮书; CD Diagnostics, Claymont, DE, USA)。

鉴于 α -防御素测试是蛋白质免疫分析,因此至关重要的一点是被测试的流体实际上是滑液。由盐水灌洗产生的关节抽吸液不适用于任何生物标志物的测试。此外,虽然血液污染似乎不会改变 α -防御素测试

的结果,但重要的是抽吸液实际上是滑液,而不是术后血肿的单纯血液。下面是使用 α -防御素检测时的一般注意事项。

(1) 当抽吸的样品是来自生理盐水灌洗液时,不要申请进行测试。

(2) 不应该送单纯血液的抽吸液(例如术后血肿)进行生物标志物检测。但是,单纯的血液污染并不会影响测试。

(3) 从出现金属颗粒反应的人工关节内得到的抽吸液呈现大约30%的 α -防御素假阳性比率。

(4) α -防御素测试结果假阴性可以在出现窦道的情況中被观察到(类似于白细胞计数时所观察到的)。幸运的是,关节置换术出现窦道被所有PJI的诊断标准所接受并被认为在PJI的诊断中是决定性的。因此,假阴性的 α -防御素测试在出现窦道的情况下不应该导致诊断出现错误或对患者的临床治疗产生不利。

(5) 术后即刻得到的抽吸液很少会是成熟的滑液,而更可能由血肿组成。生物标志物测试不应该在手术后的前4~6周内被使用。

(6) α -防御素测试尚未被验证在间隔器植入期使用是有效的。

总结

α -防御素测试应当被适当地使用。它不应被在从盐水灌洗、术后大血肿、间隔物植入期或带窦道的关节置换术后采集的样本中使用。此外,由于假阳性率被证实达到30%的比率,在金属颗粒反应出现的情况中, α -防御素测试应当以适合的指证进行使用。

α -防御素实验室试验似乎是对PJI敏感性和特异性最高的单一试验,因此似乎适合被包括进常规使用的医疗检测中。由于它在多个机构研究和荟萃分析中被证明结合了高敏感性和高特异性,它既是一个优秀的诊断测试,也是一个优秀的排除测试,与其他测试相比可以被赋予更大的权重。

α -防御素侧向分析试验显示出至少与冰冻切片组织学相当的结果,为术中情况提供了更快速和方便的解决方案。虽然一些较小的研究表明,侧向层析试验实质上相比实验室试验不敏感,但较大的研究表明敏感性只是稍微低一些,但仍高于90%。侧向层析试验的最大优点是在在围术期使用,并能在几分钟内得到结果。这些特点使得侧向层析试验在感染控制中是有用的。在结果显示阴性时,这些结果必须被认真地加以分析解释。虽然需要进一步的研究来确定侧向层析试验的精确敏感度,但它似乎是PJI的最准确的快速试验。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -defensin and C-reactive protein levels; highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1439-1445. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
- [2] Bingham J, Clarke H, Spanghel M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 4006-4009. doi: 10.1007/s11999-014-3900-7.
- [3] Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -defensin accuracy to diagnose periprosthetic joint infection: best available test? *J Arthroplasty.* 2016; 31: 456-460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.
- [4] Kanwar S, Al-Mansoori AA, Chand MR, Villa JM, Suarez JC, Patel PD. What is the optimal criteria to use for detecting periprosthetic joint infections before total joint arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018; 33: S201-S204. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.072.
- [5] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, Lausmann C, Kendoff D, Gehrke T. How reliable is the alpha-defensin immunoassay test for diagnosing periprosthetic joint infection? A prospective study. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 408-415. doi: 10.1007/s11999-016-4906-0.
- [6] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [7] Yuan J, Yan Y, Zhang J, Wang B, Feng J. Diagnostic accuracy of alpha-defensin in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017; 41: 2447-2455. doi: 10.1007/s00264-017-3647-3.
- [8] Li B, Chen F, Liu Y, Xu G. Synovial fluid α -defensin as a biomarker for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18: 702-710. doi: 10.1089/sur.2017.006.
- [9] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.
- [10] Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Faschingbauer M, Hahne J, Dominkus M. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2871-2874. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.033.
- [11] Suda AJ, Tinelli M, Beisemann ND, Weil Y, Khoury A, Bischel OE. Diagnosis of periprosthetic joint infection using alpha-defensin test or multiplex-PCR: ideal diagnostic test still not found. *Int Orthop.* 2017; 41: 1307-1313. doi: 10.1007/s00264-017-3412-7.
- [12] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, D'Amato M, Ensinas A, et al. High performance of α -defensin lateral flow assay (synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26: 1717-1722. doi: 10.1007/s00167-017-4745-x.
- [13] Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection; not a screening but a confirmatory test. *J Bone Joint Surg.* 2018; 100: 742-750. doi: 10.2106/JBJS.17.01005.
- [14] Berger P, Van Cauter M, Driesen R, Neyt J, Cornu O, Bellemans J. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1176-1182. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1345.R2.
- [15] Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection: comparison with a gold standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 42-48. doi: 10.2106/JBJS.16.01522.
- [16] Suen K, Keeke M, Ailabouni R, Tran P. Synovasure "quick test" is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0630.R1.
- [17] Eriksson HK, Nordström J, Gabrysch K, Hailer NP, Lazarinis S. Does the alpha-defensin immunoassay or the lateral flow test have better diagnostic value for periprosthetic joint infection? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2018; 476: 1065-1072. doi: 10.1007/s11999-000000000000244.
- [18] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection responds to a wide spectrum of organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 2229-2235. doi: 10.1007/s11999-015-4152-x.
- [19] Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, Higuera C, Frangiamore S, Bingham J, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1610-1615. doi: 10.1007/s11999-016-4726-2.

问题 6: 在 PJI 的诊断中,组织学检查的诊断精确性如何? 使用的阈值是什么?

建议: 术中冰冻切片的组织学检查以及其中中性粒细胞的出现数量的阈值存在着可变性。冰冻切片的制备和解读高度依赖于操作人员。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 88%;反对: 5%;弃权: 7%。绝对多数,强烈共识。

阐释

一项最近发表的纵向研究的荟萃分析比较了组织学检查结果与同时获得的微生物学培养,由 Tsaras 等在 2012 年开展^[2],包括了发表于 1982~2009 年的 26 项研究,包括 3 269 名进行过髌关节或膝关节置换的患者。其中 796 例(24.3%)存在培养阳性的 PJI。通过使用由执行研究的病理学家选择的诊断标准,汇总数据显示组织病理学冰冻切片的阳性结果预测培养阳性感染的概率为 75% (95%CI 67%~82%),冷冻切片阴性结果预测培养阳性感染的概率为 5%(95%CI 4%~8%)。在 15 项研究中,用至少 5 个 HPF,每个 HPF 中有至少 5 个 PMN 来定义冰冻切片病理学阳性,诊断优势比为 52.6(95%CI 23.7~116.2)。而 6 项研究中,每个 HPF 中 10 个 PMN 阈值的诊断优势比为 69.8(95%CI 33.6~145)。两种阈值之间没有统计学显著性差异。作者认为,术中冰冻切片组织学评估对培养阳性 PJI 的诊断有很好的预测作用,并且对排除 PJI 的诊断有一定准确性。

Zhao 等在 2013 年^[3]发表了对作为诊断 PJI 的冰冻切片中用 10 个还是 5 个 PMN 作为阈值的准确度的对比荟萃分析的相应结果。该项荟萃分析包括发表于 1972~2012 年的 12 项研究,涉及 1 011 例接受髌关节置换术的患者,其中 194 例(19.2%)患者发生 PJI。在 7 项研究中,使用每个 HPF 5 个 PMN 的阈值,在 2 项研究中,使用每个 HPF 10 个 PMN 的阈值,而在 3 项研究中,两个阈值均被使用。在每个 HPF 使用 5 个 PMN 作为阈值时,诊断优势比为 23.5(95%CI 10.5~52.7),每个 HPF 使用 10 个 PMN 作为阈值时,诊断优势比为 35(95%CI 7.7~159.3)。同样,他们发现这两个阈值之间没有统计学上的显著性差异。作者的结论是,他们的结果表明,虽然两个阈值是稳定和有效的,每个 HPF 10 个 PMN 的阈值对 PJI 的诊断会更好。

上述荟萃分析包括的是一直到 2009 年以前的研究^[2],而从 2010~2017 年又有 17 项相关研究发表^[4-20],并且被认为与关于该方法的准确性研究问题相关。这些研究展示的诊断准确度为 65.6%~99%,高低不一,灵敏度为 38.8%~96.6%,特异性为 77%~100%^[4-20]。这些研究均是在单中心开展的,大多数研究包括的患者少于 100 名,并且其中感染的患者少于 25 名。

由 Zhao 等^[3]在 2013 年开展的 meta 分析中提示,每个 HPF 使用 5 个 PMN 作为阈值的准确性值为 85.2% (95%CI 79.3~91.1),每个 HPF 使用 10 个 PMN 作为阈值的准确性值为 89.1(95%CI 80.5~97.7)。每个 HPF 5 个 PMN 和每个 HPF 10 个 PMN 的真实阳性率(敏感性)分别为 0.67(95%CI 0.49~0.86)和 0.6(95%CI 0.27~0.93),真实阴性率(特异性)分别为 0.9(95%CI 0.85~0.96)和 0.93(95%CI 0.85~1.0)。

荟萃分析^[2,3]的结果提示每个 HPF 5 个 PMN 和 10 个 PMN 两种阈值的诊断优势比的 95%置信区间都是宽范围的。这可能表明小样本量的研究可能无法提示存在的相互差异。

然而,已有足够的公开证据支持在 5 个每个放大 40 倍的 HPF(最大组织密度)中的每个视野至少 5 个 PMN 或每个至少 10 个 PMN 的诊断阈值,是能够帮助诊断或排除假体关节翻修术的术中 PJI 判断的。虽然存在例外情况,但一般来说,将诊断感染所需的 PMN 密度从每个 HPF 5~10 个 PMN 增加可能会稍微增加特异性,但对敏感性的影响不大。有一些研究提倡使用较低的 PMN 密度来最大化灵敏度^[13,19]。这里所综述的研究仅适用于在髌关节或膝关节假体关节翻修术中获得的组织,对于肩关节或其他部位的假体可能存在不同的最佳阈值。

Kashima 等^[21]发现,所有无菌性松动的病例中每个 HPF 含有的 PMN 个数少于 2 个,而在一些感染性松动的病例中,假体周围组织中平均每个 HPF 含有的 PMN 个数少于 5 个。本研究共纳入 76 例患者,其中 22 例为感染患者。每个 HPF 超过 2 个 PMN 的组织学诊断标准显示出对感染性松动的诊断敏感性和准确性均增加。其中++多形性中性粒细胞浸润的敏感性、特异性和准确性分别为 83%、96%和 91%,而>+多形性中性粒细胞的敏感性、特异性和准确性分别为 94%、96%和 97%。在他们的结论中,他们提示 MSIS 标准中,每个 HPF 超过 5 个 PMN 的组织学标准,对于诊断所有髌关节和膝关节置换术后感染来说显得太高了。

局限性

外科医生的组织采样方法和病理学家的经验可能影响人工关节翻修术中的冰冻切片的诊断价值。例如,有学者提出,包裹在浅表纤维蛋白中的 PMN 或从肉芽组织中

的毛细血管中迁移出来的 PMN 不应该被包含在 PMN 的定量中。病理学家还应避免误把从造血性骨髓中出来的粒细胞前体作为 PMN, 后者常常伴随活检出现而被误用来提示感染。此外, 在某些冰冻切片中区分嗜酸性粒细胞与中性粒细胞是困难的。选择用于 PMN 定量的显微镜视野应该代表中性粒细胞的最高密度, 而不是显微镜片上的总平均密度, 并且从最近发生的假体周围骨折区域附近获得的组织可能含有与感染无关的中性粒细胞。本综述中包含的许多报道未能具体说明上述局限性, 因此太多细小的差异在不同中心的病理学家的常规实践中可能导致冷冻切片的解读的可变性^[22]。此外, 冰冻切片解读所依据的参考标准不是始终统一的。有些学者认为一个阳性培养就能提示感染, 而另一些则认为需要附加因素或使用 MSIS 标准判断^[7]。其他研究已经认识到长期临床随访可能被需要用来定义临床相关的 PJI, 尤其是涉及低毒力的病原体时^[23]。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Zmistowski B, Parvizi J. Identification and treatment of infected total hip arthroplasty. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 509-518. doi: 10.1586/eri.12.19.
- [2] Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1700-1711. doi: 10.2106/JBJS.J.00756.
- [3] Zhao X, Guo C, Zhao GS, Lin T, Shi ZL, Yan SG. Ten versus five polymorphonuclear leukocytes as threshold in frozen section tests for periprosthetic infection: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 913-917. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.015.
- [4] Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 762-768. doi: 10.1007/s11999-009-1102-5.
- [5] Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 3263-3267. doi: 10.1007/s11999-010-1451-0.
- [6] Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol.* 2011; 24: 579-584. doi: 10.1038/modpathol.2010.219.
- [7] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [8] Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 956-964. doi: 10.1007/s11999-012-2474-5.
- [9] Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2013; 37: 931-936. doi: 10.1007/s00264-013-1853-1.
- [10] Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Tohtz S, Perka C. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *J Orthop Res.* 2013; 31: 2021-2024. doi: 10.1002/jor.22451.
- [11] Claassen L, Ettinger S, Pastor MF, Budde S, Windhagen H, Floerkemeier T. The value of arthroscopic neosynovium biopsies to diagnose periprosthetic knee joint low-grade infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 1753-1759. doi: 10.1007/s00402-016-2574-x.
- [12] Di Benedetto P, Povegliano L, Cainero V, Gisomni R, Beltrame A, Causero A. The role of intraoperative frozen section in arthroplasty revision surgery: our experience. *Acta Biomed.* 2016; 87 Suppl 1: 34-40.
- [13] George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3.
- [14] Fernández-Sampedro M, Fariñas-Alvarez C, Garcés-Zarzalejo C, Alonso-Aguirre MA, Salas-Venero C, Martínez-Martínez L, et al. Accuracy of different diagnostic tests for early, delayed and late prosthetic joint infection. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 592. doi: 10.1186/s12879-017-2693-1.
- [15] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.2016-0295.R1.
- [16] Miyamae Y, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Yukizawa Y, Ike H, et al. Different diagnostic properties of C-reactive protein, real-time PCR, and histopathology of frozen and permanent sections in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Acta Orthop.* 2013; 84: 524-529. doi: 10.3109/17453674.2013.862460.
- [17] Buttaro MA, Martorell G, Quinteros M, Comba F, Zanotti G, Piccaluga F. Intraoperative synovial C-reactive protein is as useful as frozen section to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 3876-3881. doi: 10.1007/s11999-015-4340-8.
- [18] Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Fashingbauer M, Hahne J, Dominkus M. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2871-2874. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.033.
- [19] Kwiecien G, George J, Klika AK, Zhang Y, Bauer TW, Rueda CAH. Intraoperative frozen section histology: matched for Musculoskeletal Infection Society criteria. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 223-227. doi: 10.1016/j.arth.2016.06.019.
- [20] Obada B, Iliescu M, Serban AO, Tecu C, Nicolau A. Synovial fluid white cell count and histopathological examination of periprosthetic tissue samples (frozen and permanent sections) in the diagnosis of prosthetic knee infection. *ARS Medica Tomitana.* 2017; 23: 21-28. doi: 10.1515/arsm-2017-0005.
- [21] Kashima TG, Inagaki Y, Grammatopoulos G, Athanasou NA. Use of chloroacetate esterase staining for the histological diagnosis of prosthetic joint infection. *Virchows Arch.* 2015; 466: 595-601. doi: 10.1007/s00428-015-1722-y.
- [22] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 869-882. doi: 10.2106/JBJS.E.01149.
- [23] Moojen DJF, van Hellemond G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GHM, Tulp NJA, et al. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010; 81: 667-673. doi: 10.3109/17453674.2010.525201.

Thomas W. Bauer, Veit Krenn, Noreen Hickok, Vincent Krenn

问题 7: 特异性粒细胞计数方法和新的免疫组织学染色技术在诊断 PJI 中的作用是什么?

建议: 特异性粒细胞计数方法和新的免疫组织学染色技术的作用是在感染诊断无法明确时用来支持感染的诊断。推荐的阈值是在 5 个高倍率(400x 目标)放大视野中每个视野存在 5 个或更多个 PMN。目前报道的染色方法只能在福尔马林固定并且经过石蜡包埋的组织切片上进行。因此, 它们不能用于手术期间得到的冰冻切片染色。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 85%; 反对: 4%; 弃权: 11%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

目前,组织学被认为是 PJI 诊断的参考指标之一^[1]。文献报道了与内植物失败相关的组织反应及其与感染的关系^[2]。可以看出,PMN 的增加与活动性感染的出现相关^[3,4]。新的方法被用来提高诊断的性能。对 PubMed、Ovid、Embase 和 Cochrane 图书馆的文献检索纳入了评估粒细胞计数方法的作用和评价新的免疫组织化学染色技术的研究。下列类型的研究被排除:①以组织学方法作为金标准,来测试其他检查结果的研究。②研究主要涉及髌关节或膝关节以外的部位(如排除肩关节手术相关研究)。③文献综述和病例报告。④用除英语以外的语言发表的文章。⑤文章只有有限可用的数据,无法计算组织学的敏感性、特异性或预测值。⑥分析炎症的不同方面的研究,而不是聚焦于粒细胞的诊断性定量上。

对于每一项纳入的研究,组织学的结果和特殊染色或免疫组织化学染色的影响被用来比对真阳性、假阳性、真阴性和假阴性,以计算敏感性、特异性、预测值和准确性。如果该项数据不可用,那么该作者报道的值就会被记录。用于将组织学检查结果解读为支持感染时所使用的诊断阈值、参考标准和其他临床指标也会被记录。

结果

原始搜索产生了 287 篇文章,其中 41 篇因为重复被自动排除。对其余 246 篇论文的标题和摘要进行了评估,排除了其中的 233 篇。剩下的 13 篇论文,进行全文审阅,9 篇由于以下原因被排除在外:3 篇不是英文的,3 篇与无菌性松动(非感染)相关,1 篇没有涉及特殊染色的使用,2 篇研究设计不当。剩下的 3 篇研究^[5-7]被纳入到我们的综述中。

根据文献回顾的结果,建议在诊断不明确时采用中性粒细胞计数法。一般来说,我们建议在 5 个高倍率(400x 目标)放大视野中每个视野存在 5 个或更多个 PMN 作为支持感染诊断的阈值。进一步的研究需要用来确定特殊染色的最佳使用方式。虽然文献支持对嗜中性粒细胞使用特殊染色来提高敏感性,但迄今报道的染色方法只能在福尔马林固定并且石蜡包埋的组织切片上进行。因此,这些染色不能被用在手术期间获得的冰冻切片上。有证据表明,从特殊染色上得到的结果也可能与感染相关的病原体的毒性相关。

以上建议是基于对这三项研究的回顾给出的,其中有一项是高质量的。根据敏感性和特异性的范围,5 个 PMN 作为阈值的诊断强度是有力的,而特殊染色在永久性切片上的结果的提倡程度只能说中等。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
- [2] Charosky CB, Bullough PG, Wilson PD. Total hip replacement failures. A histological evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1973; 55: 49-58.
- [3] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77: 1807-1813.
- [4] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88: 869-882. doi: 10.2106/JBJS.E.01149.
- [5] Kashima TG, Inagaki Y, Grammatopoulos G, Athanasou NA. Use of chloroacetate esterase staining for the histological diagnosis of prosthetic joint infection. *Virchows Arch*. 2015; 466: 595-601. doi: 10.1007/s00428-015-1722-y.
- [6] Munemoto M, Inagaki Y, Tanaka Y, Grammatopoulos G, Athanasou NA. Quantification of neutrophil polymorphs in infected and noninfected second-stage revision hip arthroplasties. *Hip Int*. 2016; 26: 327-330. doi: 10.5301/hipint.5000365.
- [7] Krenn VT, Liebisch M, Kölbl B, Renz N, Gehrke T, Huber M, et al. CD15 focus score: infection diagnosis and stratification into low-virulence and highvirulence microbial pathogens in periprosthetic joint infection. *Pathol Res Pract*. 2017; 213: 541-547. doi: 10.1016/j.prp.2017.01.002.

2.4 病原体分离(培养)

Felix Ogedegbe, Elie Ghanem, Gwo-Chin Lee, Bolarinwa Akinola, George Akin, Andrew S. Moon, Kyle H. Cichos

问题 1: 是否应当在每次全关节翻修术(revision total joint arthroplasty, RTJA)期间进行术中培养? 如果是,需要多少培养标本?

建议: 是的,每次 RTJA 都应该进行常规培养。应至少获得 3 个术中培养标本。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 87%; 不同意: 12%; 弃权: 1%。绝大多数,强烈共识。

阐释

在 PubMed、Ovid 和 Google Scholar 数据库中,使用以下搜索关键词(revision and joint infection;joint arthroplasty; aseptic loosening and culture),共 1 772 项结果,其中有 65 项研究符合纳入标准。与主题无关的研究,病例报告和描述翻修关节成形术技术细节的研究都被排除在外。此外,还排除了研究记录、组织样本方法描述不充分的研究和患者数量少的研究。为了确保文献的证据强度,仅纳入前瞻性,比较性和大型回顾性研究。文献检索没有任何随机对照试验。在符合标准的研究中,两项研究建议取多个组织标本,至少 2 个标本(具体数量不详)。为了确定术中获得最佳标本的数量,我们仅纳入翻修髋关节和膝关节置换术的研究,这些研究记录了手术时采集的标本总数和相应的诊断准确性(敏感性、特异性、PPV 和 NPV)。然后根据标本数量对研究进行分层。排除标准是不包括敏感性、特异性、PPV 和 NPV 的所有 4 个值的研究。根据研究报道,获取的标本数量被称为最小样本量。正如研究中所报道的那样。采用精确似然法和经验方差估计的正二项模型进行荟萃分析,以获得特异性、敏感性、PPV 和 NPV 的综合估计。以 <3 个标本量和 ≥ 3 个标本量作为观察分组来进行评估。

综述文献显示,研究中纳入的队列中培养标本的平均数为 4 个(最少 2 个,最多 8 个)。共有 23 项研究,4 321 名患者进行了髋关节和膝关节人工关节翻修术,记录了手术时采集的标本总数和相应的诊断准确性(敏感性、特异性、PPV 和 NPV)。分析表明,在不降低阳性预测值的前提下,术中取 3 个或 3 个以上的标本,阴性预测值越高,排除感染的可能性越大(表 2-2-8)。已知的事实是,接受髋关节和膝关节翻修手术的患者,即使在术前的检查诊断为无菌性松动,也可能存在 PJI。不同程度的临床相关 PJI 与假定的无菌性松动有关^[1-2]。这些病例是通过术中培养确诊的。正是出于这个原因,我们建议将术中留取样本培养用于所有翻修髋关节和膝关节置换术,这与术前诊断无关。

表 2-2-8 RTJA 中最少标本培养量的统计学分析

最小标本培养量(平均值)	RTJA 总数	敏感度(%) (Lower-Upper CI)	特异性(%) (Lower-Upper CI)	阳性预测值(%) (Lower-Upper CI)	阴性预测值(%) (Lower-Upper CI)
<3	2 038 (9)	72 (63~81)	94 (90~98)	80 (58~102)	79 (69~89)
≥ 3	2 283 (14)	62 (50~74)	93 (88~98)	78 (66~90)	85 (78~92)
总数	4 321 (23)	66 (58~75)	94 (90~97)	78 (67~89)	83 (77~89)

多达 12% 的 TKA 和 THA 病例在 10 年内进行了翻修。造成关节翻修的原因很多,术前做出准确的诊断极为

困难。PJI 是 THA 后最严重的并发症之一。根据瑞典髋关节置换术登记处 2000~2013 年的数据,PJI 的风险从 7.5% 上升至 13.5%。在 TKA 和 THA 术后进行因无菌性原因进行翻修手术的患者中,分别有 7.9% 和 12.1% 的患者存在 PJI^[2]。由于 PJI 的诊断没有金标准,临床医生通常必须依靠全方位检测结果来确认或排除 PJI^[3]。关于术中留取组织培养的数量也缺乏可用的标准。虽然规范这些做法的尝试已经以治疗指南的形式发表,但由于缺乏强有力的证据来支持,针对不同的执业者和地点,方法仍然不同^[4]。仍然需要强有力的证据来支撑一个可以被广泛接受的标准。

由于标本培养的敏感性较低,Atkins 等建议取 5~6 个术中标本,并确定 PJI 明确诊断的临界点是 3 个或更多的手术标本^[5]。一些研究报道了从感染假体和髋关节多个区域(包括关节囊、关节周组织和假体周围膜)采集 5~6 份术中组织样本的结果。然而,其他一些研究则采用了一种方案,在手术中取 2~3 个组织样本进行微生物培养分析^[2,6-8]。对文献的回顾显示,我们回顾的研究中平均有 4 个组织样本。这与本文中评估的 25% 的研究一致。

目前所遵循的共识和指南彼此有明显的差异,这些差异可能因制定机构而异。如果术前或术中均能准确识别 PJI 患者,则翻修手术可能会取得更好的效果。虽然一系列术前检查结果的组合可以指向感染,但尚未证明任何测试作为独立测试是完全准确的^[9]。因此,由于术中培养的敏感性较低^[10],关于需要采集多少样本的明确指导方针必须以基于证据的文献为基础。在目前发表的研究中,还没有随机对照研究回答这个问题。

(吴立东·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Jacobs AME, Bénard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JHM. The unsuspected prosthetic joint infection: incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1482-1489. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2016-0655.R2.
- [2] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [3] Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, et al. Synovial fluid cell count for diagnosis of chronic periprosthetic hip infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 753-759. doi: 10.2106/JBJS.16.00123.
- [4] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J.* 2017; 13: 224-231. doi: 10.1007/s11420-017-9550-z.
- [5] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2932-2939.
- [6] Akgün D, Trampuz A, Perka C, Renz N. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year retrospective cohort study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 653-659. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0851.R1.
- [7] Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. A positive bacterial culture during re-implantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1490-1495. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0243-R1.
- [8] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of

infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.

[9] Musso A, Mohanty K, Spencer-Jones R. Role of frozen section

histology in diagnosis of infection during revision arthroplasty. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 590-593. doi: 10.1136/pmj.79.936.590.

[10] Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, Simpson RB, Rosenberg AG, Galante JO. Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995; 10: 420-426.

Tobias Winkler, Carl Deirmengian, Doruk Akgün

问题 2: 术前穿刺培养和术中组织培养的培养结果是否有显著差异? 如果是, 应该使用哪个结果?

建议: 术前穿刺培养和术中组织培养之间的培养结果可能存在差异, 特别是在多种微生物感染或低毒力细菌感染的情况下。许多专家认为收集多个术中组织样本, 以得到从关节中分离病原菌的最准确培养结果。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 98%; 不同意: 1%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

从总体上解释培养结果时, 文献表明无论是在关节液还是在组织中, 都缺乏可重复性。

由于现有文献中固有的方法学局限性以及不同医疗机构间培养技术的不同, 不可能对关节液和组织培养的相对培养结果做出一致性陈述。一般而言, 我们建议将关节液和组织样本送去培养, 因为来自任何一个来源的病原菌的生长都是很有意义。然而, 临床医生应该意识到, 病原菌培养技术对 PJI 诊断的敏感性相对较差 (40%~85%), 因而阴性培养结果不能完全排除 PJI。目前的文献还无法提供基于强有力的证据来解释关节液培养结果与组织培养结果之间的矛盾。尚需要进行大量的研究来优化和标准化病原菌培养技术。

研究比较关节液与组织培养结果存在方法学局限性。首先, 滑液通常被送至实验室进行单一培养, 而术中组织样本通常有多个样本送至实验室进行培养。当一个诊断测试被重复多次并且最终结果是整合自多个结果时, 根据其定义就可看出, 检测的敏感性增加而特异性降低。因此, 即使关节液和组织培养的敏感性和特异性是相同的, 但组织培养取样的多样性会导致术中培养的阳性率增高, 无论是真实存在的细菌还是污染细菌。其次, 人工关节置换术的细菌培养技术没有通用标准。各医疗机构的收集、运输、样品制备、培养基和培养时间等流程差别很大^[1-18]。这些技术甚至可能根据样本是关节液还是组织样本而有所不同。因此, 由一个机构发表的关于滑液培养或组织培养的结论不能适用于所有机构。

第三, 在 MSIS 对 PJI 的定义之前, PJI 的定义已经随着时间的推移发生了变化。许多很久以前的研究都认为, 组织培养结果阳性是 PJI 诊断的金标准, 从而排除了正确评价组织培养诊断特征的可能性。此外, 不同的中心对什么是阳性组织培养结果有不同的定义, 同时, 阳性样本的数量要求、培养得到的病原菌的毒性以及对肉汤培养结果

的评估都存在差异。

黏附在骨科内植物上的微生物, 大多存在于内植物表面或骨水泥与骨的接触界面, 而在关节液中处于浮游状态的仅占一小部分^[19]。这可以解释术前穿刺液培养结果假阴性率高的原因^[11]。此外, 细菌载量和细菌种类等其他因素也可能影响关节液培养结果, 这可以解释急性感染比慢性感染滴注液培养的敏感性更高的原因^[20,21]。虽然 Shanmugasundaram 近期发表的一项研究结果显示^[14], 病原菌的毒力对术前穿刺液培养结果没有影响。也有研究显示, 与术中组织培养相比, 术前穿刺液培养在诊断慢性 PJI 的低毒性病原菌方面的准确性存在不足^[11,21]。

由于上述原因, 目前还没有任何强有力的证据来比较术前关节液穿刺培养和组织培养结果的差异。比较关节液培养与组织培养敏感性的研究非常少^[1-18]。在这些研究中, 存在着许多明显的问题, 这些问题使得无法对关节液穿刺培养和组织培养进行比较。许多纳入的 PJI 患者少于 10 人, PJI 诊断标准差异很大, 而且这些研究中有许多在评估他们的分析结果和得出结论时没有足够的数据支撑。寻求比较滑膜穿刺和术中组织培养结果的研究显示, 假阴性、假阳性、真阴性和真阳性结果的一致性差异很大 (57%~92%)^[1-18]。在这 18 项研究中, 9 项是回顾性研究, 9 项是前瞻性研究。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Virolainen P, Lahteenmaki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg.* 2002; 91: 178-181.
- [2] Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 628-631.
- [3] Pons M, Angles F, Sanchez C, Matamala A, Cuchi E, Salavert M, et al. Infected total hip arthroplasty — the value of intraoperative histology. *Int Orthop.* 1999; 23: 34-36.
- [4] Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty — evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008; 3: 31.
- [5] Roberts P, Walters AJ, McMinn DJ. Diagnosing infection in hip

- replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74: 265-269.
- [6] Kraemer WJ, Saplys R, Waddell JP, Morton J. Bone scan, gallium scan, and hip aspiration in the diagnosis of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1993; 8: 611-616.
- [7] Fehring TK, Cohen B. Aspiration as a guide to sepsis in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 543-547.
- [8] Mulcahy DM, Fenelon GC, McInerney DP. Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 64-68.
- [9] Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 221-226.
- [10] Somme D, Ziza JM, Desplaces N, Chicheportiche V, Chazerain P, Leonard P, et al. Contribution of routine joint aspiration to the diagnosis of infection before hip revision surgery. *Joint Bone Spine.* 2003; 70: 489-495.
- [11] Bicart-Sec A, Lourtet J, Delpierre C, Livideanu C, Pollon T, Remi J, et al. Preoperative joint aspiration in the diagnosis of non-acute hip and knee prosthetic joint infections. *Med Mal Infect.* 2017; 47: 364-369.
- [12] Claassen L, Radtke K, Ettinger M, Plaass C, von Lewinski G. Preoperative diagnostic for periprosthetic joint infection prior to total knee revision arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia).* 2014; 6: 5437.
- [13] Cross MC, Kransdorf MJ, Chivers FS, Lorans R, Roberts CC, Schwartz AJ, et al. Utility of percutaneous joint aspiration and synovial biopsy in identifying culture-positive infected hip arthroplasty. *Skeletal Radiol.* 2014; 43: 165-168.
- [14] Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TW, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and management of periprosthetic joint infection — an international, multicenter study. *HSS J.* 2014; 10: 36-44.
- [15] Williams JL, Norman P, Stockley I. The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2004; 19: 582-586.
- [16] Battaglia M, Vannini F, Guaraldi F, Rossi G, Biondi F, Sudanese A. Validity of preoperative ultrasound-guided aspiration in the revision of hip prosthesis. *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37: 1977-1983.
- [17] Eisler T, Svensson O, Engstrom CF, Reinholt FP, Lundberg C, Wejknér B, et al. Ultrasound for diagnosis of infection in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001; 16: 1010-1017.
- [18] Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 874-878.
- [19] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1645-1654.
- [20] Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2238-2243.
- [21] Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 90: 115-119.

Richard de Steiger, Brian Hamlin, Sina Babazadeh

问题 3: PJI 的诊断中,骨培养是否能提供额外的诊断准确性?

建议: 尚无结论。对于 PJI 的诊断,我们不推荐也不反对用骨活检提供额外的诊断准确性。

证据等级: 有限。

投票结果: 同意: 90%;反对: 5%;弃权: 5%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 中,使用传统培养仍然是感染微生物体分离鉴定的首选方法。合理的假设是:增加样本数量、从类似感染区域中提取样本,均可以提高感染微生物体分离的培养产量。目前的文献建议,关节液和组织样本用于培养。研究表明,组织培养比关节液甚至拭子更受欢迎^[1,2]。组织培养目前尚未研究是否应该包含骨培养。一般来说采用多个样本可提高诊断的准确性^[3]。大多数研究建议应获得不少于 3 个不同的或者最多 6 个术中培养样本^[2,4]。取标本的部位包括滑膜、股骨组织、胫骨组织以及髓臼组织。除了传统的培养外,超声震荡内植物的洗脱液用于培养已被证明可用于提升诊断准确性^[5-7]。

目前仅有一项前瞻性队列研究探讨骨活检培养在检测关节置换术中感染的作用。在一项前瞻性队列研究中,Larsen 等发现,骨活检没有提供额外信息,也不能独立用于 PJI 的诊断^[8]。骨活检组织从与假体接触的骨中获得,在 6 天的培养后,32 例样本中只有 9 例阳性(28%)。14 天培养的 32 例样本中出现阳性结果的样本增加到 13 例。这明显低于软组织活检的 42 例培养中 37 例阳性(88%)的结果。没有一个病例的骨培养结果是阳性而软组织培养阴性。负似然比为 0.6(95%CI 0.5~0.8),而这只会略

微降低感染的假阴性率。因此,该研究并不建议骨培养常规用于 PJI 的病原学诊断。

其他研究评估了骨活检在骨髓炎和化脓性关节炎诊断中的作用。与窦道活检、软组织活检和深部伤口活检相比,骨髓炎的骨活检在确定上述疾病方面能显著提高敏感性、特异性和预测价值^[9,10]。在脓毒性关节炎的诊断中,与单纯关节穿刺培养相比,髌、膝关节以及股骨近端的取样可显著提升培养阳性率^[11]。但这些发现不足以认为 PJI 患者的骨培养也会增加培养阳性率。在没有强有力证据支持的情况下,我们不建议对 PJI 患者进行常规的骨培养检查。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3196-3203.
- [2] Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 672-683.
- [3] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998; 36: 2932.
- [4] Mikkelsen DB, Pedersen C, Højbjerg T, Schönheyder HC. Culture of multiple peroperative biopsies and diagnosis of infected knee arthroplasties. *APMIS.* 2006; 114: 449-452.

- [5] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007; 357: 654-663.
- [6] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(11): 3501-3508.
- [7] Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 1208-1214.
- [8] Larsen LH, Khalid V, Xu Y, Thomsen TR, Schönheyder HC, the PRIS Study Group. Differential contributions of specimen types, culturing, and 16S rRNA sequencing in diagnosis of prosthetic joint infections. *J Clin Microbiol*. 2018; 56: pii: e01351-17.
- [9] Akinyoola AL, Adegbehingbe OO, Aboderin AO. Therapeutic decision in chronic osteomyelitis: sinus track culture versus intraoperative bone culture. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129: 449.
- [10] Chadayammuri V, Herbert B, Hao J, Mavrogenis A, Quispe JC, Kim JW, Young H, Hake M, Mauffrey C. Diagnostic accuracy of various modalities relative to open bone biopsy for detection of long bone posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017; 27: 871-875.
- [11] Schmale GA, Bompadre V. Aspirations of the ilium and proximal femur increase the likelihood of culturing an organism in patients with presumed septic arthritis of the hip. *J Child Orthop*. 2015; 9: 313.

Stuart Goodman, Derek F. Amanatullah, Katherine Hwang

问题 4: 在二期关节翻修治疗方案中,二期再置入假体之前和再置入假体术中,是否需要进行病原菌培养?

建议: 术前对关节穿刺培养应根据是否怀疑持续感染来确定。在重新置入假体术中,应送多个液体和组织样本进行培养。二期关节翻修的效果与再置入时的培养结果直接相关。

证据等级: 中等。

投票结果: 同意: 95%;反对: 4%;弃权: 1%。意见一致,强烈共识。

阐释

二期关节翻修术包括在第一期手术移除受感染的假体,使用抗生素骨水泥制作的间隔物替代假体,并全身抗生素抗感染治疗。一旦感染得到控制就进行第二期翻修假体置入术。然而,再置入术最佳时机的相关指标尚不明确。许多外科医生依赖于一系列指标的组合来确定二期手术时机,这些指标也可能包括术前对关节穿刺培养结果。但目前假体再置入术前关节穿刺培养结果的价值尚不明确。此外,也没有具体的检查来确定感染是否已经得到控制。

尽管关节液抽吸培养对 PJI 的诊断至关重要^[1],但在假体再置入术前对来自 PMMA 旷置假体的关节液进行培养是否有助于诊断持续感染尚不明确^[2]。事实上,已有文献证明,在二期假体置入之前行关节穿刺进行病原菌培养预测感染的敏感性很低^[3-6]。Lonner 等研究观察在假体再次置入术前,停用抗生素 4~8 周后,行膝关节穿刺培养是否有诊断持续感染的作用。他们发现,在全膝假体旷置术后进行的膝关节抽吸关节炎培养的敏感性为 0,PPV 为 0,NPV 为 75%,特异性为 92%^[6]。Janz 研究了在 THA 假体再置入术前无 PMMA 间隔物的旷置关节的关节穿刺液培养对持续性感染的诊断作用,结果显示只有 13%的敏感性和 98%的特异性。得出结论是:取出髌关节假体的关节,其穿刺液培养既不能诊断也不能排除持续性感染^[5]。Hoell 等对 115 例二期髌、膝关节翻修术患者进行了调查,发现假体再置入前行穿刺液培养的敏感性为 5%(95%CI 0.13~24.87),特异性为 99%(95%CI 94.27~99.97)。NPV 为 83%,PPV 为 50%^[4]。Preininger 等研究了停用 2 周的抗生素后并有 PMMA 间隔物的病例,对其进行关节

穿刺液培养诊断持续性感染的有效性。他们研究纳入了 73 名因感染接受二期翻修术的患者,发现有 PMMA 间隔物的病例进行穿刺液液培养的诊断敏感性只有 21%。他们得出的结论是抽吸滑液培养阴性不能排除持续性感染^[7]。

我们认为可能原因是:首先,细菌可存在于生物膜中,并保持黏附在间隔物上,这会导致在假体在置入术前关节穿刺培养不能获取到真正的病原菌^[8-10]。其次,抗生素从含抗生素的骨水泥旷置假体中洗脱到关节中,可能会干扰到从关节抽吸物中分离到的病原体。虽然从骨水泥旷置假体中洗脱抗生素主要发生在早期,但在后期通常也有一定程度的抗生素洗脱,这会干扰感染病原菌的分离^[11,12]。

另一个翻修术中尚有争议的话题是关于翻修假体置入时培养结果对患者最终临床疗效的影响^[13,14]。在一项纳入了 48 例因 PJI 接受二期全膝翻修术患者的回顾性研究中,11 例(22.9%)翻修术中软组织培养阳性,其中 7 例的病原菌与首次感染不同。他们没能发现翻修假体置入时阳性培养结果与临床疗效有何联系^[15]。Bejoen 回顾了 152 例因 PJI 在 4 年内接受了二期翻修的患者。所有患者在二期术前停用抗生素,他们发现有 21 例(14%)的术中培养阳性,但术中培养是否阳性与最终临床结局无关。通过对比一期与二期手术的致病菌种类及药敏实验结果,发现 4 例(3%)患者有相同的致病菌。10 例(6%)致病菌不同,7 例(5%)第一次手术培养阴性,第二次手术培养呈阳性。他们也发现翻修手术中阳性培养结果与临床疗效没有明显关系;但在第二次手术时术中培养阳性的患者都延长了抗生素治疗的时间。总的来说,57%的二期手术培养阳性的患者接受了超长时间(大于 1 年)的抗生素治疗^[14]。

Puhto 回顾了 107 例接受二期翻修的患者,发现 5.2% 的患者二期手术培养结果阳性,而且大多数培养结果与第一期培养的病原菌无关。所有第二期手术术中培养阳性的患者都被视为术后 PJI,都接受了 PJI 的治疗。最终手术成功率与培养阴性的二期翻修患者之间没有显著差异。但在该研究中,唯一一例翻修失败的病例在二期假体取出旷置和二期翻修假体再置入术中培养得到了相同的病原菌^[13]。

另一方面,Tan 回顾了 267 例 PJI 病例(186 例 TKA, 81 例 THA)。33 例患者(12.4%)在二期翻修假体再置入时至少感染一种病原体,其中 6 例(18.2%)在第二次手术时分离培养得到的病原菌与最初感染相同。他们发现:翻修假体再置入时的术中阳性培养结果与翻修治疗失败和早期再感染风险相关^[2]。Akgun 回顾了 63 例接受二期翻修术的患者。他们发现 27 例患者在二期假体再置入时有至少一个术中标本培养阳性,其中 9 例与初次感染菌相同。培养阳性的患者治疗失败的风险明显增高^[16]。

这些文献表明,二期手术术中标本培养结果与二期翻修的最终治疗结局相关。但这些研究存在一些局限性:首先,部分研究发现二期翻修假体再置入术中培养阳性患者的失败率较高,但由于样本量小,结果并没有统计学差异。其次,部分研究中术中培养结果阳性的患者长期应用抗生素(有时超过 1 年),这会使得治疗成功这一结论被质疑。

根据现有证据,二期翻修假体再置入术中应常规进行术中样本培养,应至少取 4 个样本(包括组织和滑液),且在取样和培养过程中对每个样本进行分别培养。即使是一个术中样本培养结果阳性也会增加再次感染和治疗失败的风险,不应将其视为污染。术中样本培养阳性的患者应在翻修术后接受进一步的抗生素治疗^[2]。二期翻修术中样本培养阳性,与初始感染相同与否,都提示有较高的治疗失败或再感染风险^[2,16]。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013; 95-B11: 1450-1452.
- [2] Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1313-1319. doi: 10.2106/JBJS.15.01469.
- [3] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection; what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705.
- [4] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections; what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452.
- [5] Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of synovial aspiration in girdlestone hips for detection of infection persistence in patients undergoing 2-stage revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 684-687. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053.
- [6] Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop.* 2001; 30: 305-309.
- [7] Preininger B, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T. Inadequacy of joint aspiration for detection of persistent periprosthetic infection during two-stage septic revision knee surgery. *Orthopedics.* 2017; 40: 231-234. doi: 10.3928/01477447-20170411-04.
- [8] Frommelt L. [Diagnosis and treatment of foreign-body-associated infection in orthopaedic surgery]. *Orthopade.* 2009; 38: 806-811.
- [9] Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2238-2243.
- [10] Costerton JW. Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 7-11.
- [11] Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 329-334.
- [12] Webb JC, Gbejuade H, Lovering A, Spencer R. Characterisation of in vivo release of gentamicin from polymethyl methacrylate cement using a novel method. *Int Orthop.* 2013; 37: 2031-2036.
- [13] Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilähti JI, Syrjälä HPT. Two-stage revision for prosthetic joint infection: Outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1101-1104.
- [14] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 569-575.
- [15] Hart WJ. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 1011-1015.
- [16] Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. A positive bacterial culture during reimplantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Joint J.* 2017; 99B: 1490-1495. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0243-R1.

Paulo Alencar, Olivier Borens, Rui Manuel Vicente Cabral, Jorge Manrique, João Rodolfo Radtke Gonçalves

问题 5: 同一关节曾行 ORIF 的患者在进行关节置换术时是否需要常规进行术中样本培养?

建议: 同一关节曾行 ORIF 的患者在置换术时应常规进行术中样本培养。

证据等级: 有限。

投票结果: 同意: 87%;反对: 11%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

对 ORIF 的患者进行 TJA 是一种常见情况^[1]。这些患者多伴有骨不连、早期内固定失败及创伤后关节炎等并发症。ORIF 后 TJA 与普通的初次关节置换术相比,其并

发症发生的概率更高^[2-4]。而在这些并发症中,PJI 的发生率为 1.6%~7%^[5-7]。

有多方面因素可增加这些患者 PJI 的风险^[8]。有研究表明,不论是 TKA 或 THA,TJA 之前的任何手术都会增加 PJI 的风险^[9]。潜在感染发生的概率为 11%~18%,是

PJI 风险增加的主要原因之一。当评估要接受 TJA 的 ORIF 后患者时,部分学者认为应当进行术前 ESR 和 CRP 的检查以明确感染。他们认为这是 TJA 前明确并治疗潜在感染的有效方法^[2]。

创伤、手术引起的全身或局部反应也可诱发感染。Moussa 发现 21 个没有内植物相关感染迹象的患者中,因其他原因取出内植物后其中有 11 个的内植物细菌培养呈阳性。他们术后也没有出现后续感染,也同样没有再次植入内植物^[10]。骨科术中样本培养阳性的患者中有 8.3% 不会出现术后感染,同样这些患者之后也没有行 TJA^[11]。而在另一项研究中,Ritter 发现有 ORIF 病史的患者术中两个样本培养阳性会引发 PJI^[12]。

常规进行术中培养并非没有风险。培养相对昂贵,约 25 美元^[11]。根据样本收集方式不同,也会出现不同的培养结果。Chen 发现在同一个膝关节置换术中,如果样本长时间被暴露在手术室空气中,会有杂质引起假阳性^[13]。培养阳性也并不一定指向感染。

虽然术中培养并不能发现所有的感染患者,但 2 个或 2 个以上标本培养阳性与随后的 PJI 是相关的。MSIS 对 PJI 的诊断指标包含术中培养,并将其作为诊断标准。因此,TJA 前的感染排除性检查中应当包括细菌培养。文献中报道的结果一致证明,由于这些患者的受累关节既往接受过手术治疗,所以具有更高的 PJI 风险。

(吴立东·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Brown TD, Johnston RC, Saltzman CL, Marsh JL, Buckwalter JA. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. *J Orthop Trauma*. 2006; 20: 739-744.
- [2] Gittings DJ, Courtney PM, Ashley BS, Hesketh PJ, Donegan DJ, Sheth NP. Diagnosing infection in patients undergoing conversion of prior internal fixation to total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 241-245. doi: 10.1016/j.arth.2016.06.047.
- [3] Manrique J, Rasouli MR, Restrepo C, Maltenfort MG, Beri J, Oliver J, et al. Total knee arthroplasty in patients with retention of prior hardware material: what is the outcome? *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6: 23-26.
- [4] Weiss NG, Parvizi J, Hanssen AD, Trousdale RT, Lewallen DG. Total knee arthroplasty in post-traumatic arthrosis of the knee. *J Arthroplasty*. 2003; 18: 23-26. doi: 10.1054/arth.2003.50068.
- [5] Khurana S, Nobel TB, Merkow JS, Walsh M, Egol KA. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis of the hip fares worse than THA for primary osteoarthritis. *Am J Orthop*. 2015; 44: 321-325.
- [6] Morison Z, Moojen DJF, Nauth A, Hall J, McKee MD, Waddell JP, et al. Total hip arthroplasty after acetabular fracture is associated with lower survivorship and more complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 392-398. doi: 10.1007/s11999-015-4509-1.
- [7] Suzuki G, Saito S, Ishii T, Motojima S, Tokuhashi Y, Ryu J. Previous fracture surgery is a major risk factor of infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 2040-2044. doi: 10.1007/s00167-011-1525-x.
- [8] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 844-850. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15121.
- [9] Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty: a register-based analysis of 43, 149 cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91: 38-47. doi: 10.2106/JBJS.G.01686.
- [10] Moussa FW, Anglen JO, Gehrke JC, Christensen G, Simpson WA. The significance of positive cultures from orthopedic fixation devices in the absence of clinical infection. *Am J Orthop*. 1997; 26: 617-620.
- [11] Bernard L, Sadowski C, Monin D, Stern R, Wyssa B, Rohner P, et al. The value of bacterial culture during clean orthopedic surgery: a prospective study of 1, 036 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004; 25: 512-514. doi: 10.1086/502431.
- [12] Ritter MA, Stringer EA. Intraoperative wound cultures: their value and longterm effect on the patient. *Clin Orthop Relat Res*. 1981; 180-185.
- [13] Chen AF, Menz M, Cavanaugh PK, Parvizi J. Method of intraoperative tissue sampling for culture has an effect on contamination risk. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3075-3079. doi: 10.1007/s00167-016-4307-7.

Matthew Abdel, Brian A. Klatt, Shaoqi Tian, C.G. Salib

问题 6: 将取出的假体进行超声震荡处理对于分离培养病原菌有无价值?

建议: 多项研究已经证明,将取出的骨科假体进行超声震荡处理是一项切实可行的检测病原菌的方法,特别是对于培养阴性的患者。

证据等级: 中等。

投票结果: 同意: 88%;反对: 8%;弃权: 4%。意见一致,强烈共识。

阐释

PJI 是关节置换术的一个不常见但灾难性的并发症,其将带来极大的经济负担^[1-3]。由于非感染引起的置换失败与 PJI 的治疗大不相同,所以准确的诊断十分重要^[2]。PJI 治疗最大的挑战就是鉴定病原体。常规样本培养结果可能出现假阴性,从而影响治疗决策^[4]。先前的研究发现,关节液培养的敏感性为 43%~75%,关节周围组织培养敏感性为 61%~73%^[5]。培养敏感性受多重因素影响,例如近期抗生素的使用、取样不当、不恰当的转运以及活性细菌载量不足^[6]。

研究表明 PJI 中,经常出现细菌在假体表面形成生物膜的情况^[7,8]。微生物可以产生糖蛋白基质以保护其适应环境及抵抗抗生素^[7]。生物膜可由多种细菌产生,亦可使其他病原体附着于宿主组织及假体表面,从而增加整个菌群的抗生素抵抗^[8]。因此,相比传统方法采集关节液或是周围组织进行培养,利用低频超声破坏生物膜可以得到更精确的病原学诊断^[9-13]。对假体进行超声处理也可降低细菌黏附能力从而利于细菌培养^[14,15]。

回顾相关研究后发现 SFC 可增加敏感性(78.5%~97%)而不降低其特异性(81%~98.8%)^[9,10,14,16-19]。在一项 331 例患者的研究中,Trampuz 发现 SFC 的敏感性为

78.5%,显著高于常规组织培养(60.8%)($P < 0.001$)^[10]。他们也发现在术前2周停用抗生素的患者中,SFC的敏感性(75%)显著高于常规组织培养(45%)。在2017年,Rothenberg根据MSIS标准发现SFC比常规组织培养更敏感(97% vs. 57%)^[17]。Janz发现将假体分成多个进行超声,其后进行SFC可以使敏感性和特异性上升到100%^[20]。

与上述结果不同,也有研究发现SFC的敏感性相对较低,这意味着正确使用此技术的重要性^[21]。也有文献发现在早期PJI的案例中超声并不比传统手段强^[22]。同其他微生物诊断试验一样,SFC有潜在污染风险,易引起假阳性结果^[20,23]。因此鉴别SFC的阳性结果显得尤为重要。许多研究建议5个CFU是鉴别假阳性结果的分界线^[10,17,24]。

组织学、假体周围组织及SFC是诊断PJI的核心手段,但仍有10%的无菌性松动的患者会被误诊为PJI^[25]。隐匿性感染有时也会被误诊为无菌性假体松动^[26]。Holinka和Janz建议翻修手术中所有的假体组件都应用于培养^[14,27]。优化病原体鉴定也仍在进行。研究发现超声液的PCR是一种很好的微生物诊断方法,尤其适用于尚在使用抗生素的患者^[22,28-31]。该技术的缺点是即便细菌死亡,也仍能检测为阳性^[32],优势在于时程短(<5小时)及检测高度自动化^[33]。

目前,PJI的病原学诊断依旧是一个挑战,因为金标准尚未建立。细菌培养常用于PJI的微生物鉴定,但其在敏感性受上述多因素影响。综合多个研究结果可知,超声洗脱液和常规样本培养相比,其敏感性更强,我们推荐使用。

(吴立东·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Kurtz SM, Lau E, Watson J, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 61-65. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.
- [2] Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- [3] Ryu SY, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Mandrekar JN, Patel R. Low sensitivity of periprosthetic tissue PCR for prosthetic knee infection diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79: 448-453. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.021.
- [4] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1113-1119. doi: 10.1086/522184.
- [5] Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol*. 2008; 31: 97-104.
- [6] De Vecchi E, Bortolin M, Signori V, Romanò CL, Drago L. Treatment with dithiothreitol improves bacterial recovery from tissue samples in osteoarticular and joint infections. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 2867-2870. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.008.
- [7] Singh G, Hameister R, Feuerstein B, Awiszus F, Meyer H, Lohmann CH. Low-frequency sonication may alter surface topography of endoprosthetic components and damage articular cartilage without eradicating biofilms completely. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2014; 102: 1835-1846. doi: 10.1002/jbm.b.33163.
- [8] Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 1453-1457. doi: 10.1007/s00402-015-2317-4.
- [9] Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80: 568-572.
- [10] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *New Eng J Med*. 2007; 357: 654-663. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
- [11] Hischebeth GTR, Randau TM, Molitor E, Wimmer MD, Hoerauf A, Bekeredjian-Ding I, et al. Comparison of bacterial growth in sonication fluid cultures with periprosthetic membranes and with cultures of biopsies for diagnosing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 84: 112-115. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.007.
- [12] Shen H, Tang J, Wang Q, Jiang Y, Zhang X. Sonication of explanted prosthesis combined with incubation in BD bactec bottles for pathogen-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 777-781. doi: 10.1128/JCM.02863-14.
- [13] Nguyen LL, Nelson CL, Saccente M, Smeltzer MS, Wassell DL, McLaren SG. Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 29-37.
- [14] Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Prestler E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*. 2011; 29: 617-622. doi: 10.1002/jor.21286.
- [15] Scorzolini L, Lichtner M, Iannetta M, Mengoni F, Russo G, Panni AS, et al. Sonication technique improves microbiological diagnosis in patients treated with antibiotics before surgery for prosthetic joint infections. *New Microbiol*. 2014; 37: 321-328.
- [16] Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1878-1884. doi: 10.1128/JCM.01686-08.
- [17] Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of arthroplasty implants improves accuracy of periprosthetic joint infection cultures. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 1827-1836. doi: 10.1007/s11999-017-5315-8.
- [18] Puig-Verdié L, Alentorn-Geli E, González-Cuevas A, Sorlí L, Salvadó M, Alier A, et al. Implant sonication increases the diagnostic accuracy of infection in patients with delayed, but not early, orthopaedic implant failure. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 244-249. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30486.
- [19] Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2013; 37: 931-936. doi: 10.1007/s00264-013-1853-1.
- [20] Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Tohtz S, Perka C. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *J Orthop Res*. 2013; 31: 2021-2024. doi: 10.1002/jor.22451.
- [21] Van Dick FM, Albers CGM, Van Hooff ML, Meis JF, Goosen JHM. Low sensitivity of implant sonication when screening for infection in revision surgery. *Acta Orthop*. 2017; 88: 294-299. doi: 10.1080/17453674.2017.1300021.
- [22] Prieto-Borja L, Auñón Á, Blanco A, Fernández-Roblas R, Gadea I, García-Cañete J, et al. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37: 715-722. doi: 10.1007/s10096-017-3164-8.
- [23] Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 628-631. doi: 10.1128/JCM.44.2.628-631.2006.
- [24] Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, et al. Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 1730-1736. doi: 10.1128/JCM.03138-13.
- [25] Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Fariñas-Álvarez C, Sumillera M, Pérez-Carro L, Fakkas-Fernandez M, et al. 26 Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC Infect Dis*. 2015; 15. doi: 10.1186/s12879-015-0976-y.
- [26] Kempthorne JT, Ailabouni R, Raniga S, Hammer D, Hooper G. Occult infection in aseptic joint loosening and the diagnostic role of implant sonication. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 946215. doi: 10.1155/2015/946215.
- [27] Janz V, Wassilew GI, Perka CF, Bartek B. Increased rate of bacterial colonization on PE-components in total joint arthroplasty: an evaluation through sonication. *Technol Health Care*. 2017; 25: 137-142. doi: 10.3233/THC-161257.
- [28] Portillo ME, Salvadó M, Sorlí L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect*. 2012; 65: 541-548. doi: 10.1016/j.jinf.2012.08.018.
- [29] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broadrange PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 3501-3508. doi: 10.1128/JCM.00834-12.
- [30] Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:

- 1208-1214. doi: 10.1128/JCM.00006-10.
- [31] Esteban J, Alonso-Rodríguez N, del-Prado G, Ortiz-Pérez A, Molina-Manso D, Cordero-Ampuero J, et al. PCR-hybridization after sonication improves diagnosis of implant-related infection. *Acta Orthop*. 2012; 83: 299-304. doi: 10.3109/17453674.2012.693019.
- [32] Bereza P, Ekiel A, Auguściak-Duma A, Aptekorz M, Wilk I, Kusz D, et al. Comparison of cultures and 16S rRNA sequencing for identification of bacteria in two-stage revision arthroplasties: preliminary report. *BMC Musculoskelet Dis*. 2016; 17: 138. doi: 10.1186/s12891-016-0991-1.
- [33] Renz N, Feihl S, Cabric S, Trampuz A. Performance of automated multiplex PCR using sonication fluid for diagnosis of periprosthetic joint infection: a prospective cohort. *Infection* 2017; 45: 877-884. doi: 10.1007/s15010-017-1073-5.

2.5 再植入

Carlos A. Higuera, AliSina Shahi

问题 1: MSIS 和 ICM 诊断标准可应用于二期翻修假体再植入前的决策么?

建议: 尚不清楚 MSIS 和 ICM 诊断标准是否适用于再植入时机的判断。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 7%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

George 等^[1]报道了 79 例二期翻修再植入的患者, MSIS 标准诊断持续感染的特异度高达 96%, 但敏感度低至 26%。同时他们发现满足 MSIS 标准的患者术后再感染风险增高。Kheir 等^[2]报道的二期翻修治疗 PJI 患者的研究中也发现, MSIS 标准在诊断再植入前是否持续感染时的灵敏度仅为 25%, 但特异度为 87%。该作者进一步研究了 LE 试纸, 他们发现 LE 试纸在培养阳性的病例中阳性率为 22.2%, 然而在培养阴性的病例中阳性率仅为 4.4%。并且他们发现最近一次随访没有再感染的患者中, LE 检测均为阴性, 这表明该标志物有着很高的阴性预测值。另一项纳入 32 例再植入患者的研究中, 作者发现尽管 MSIS 标准特异度高达 89%, 但其灵敏度低至 0^[18]。因此, MSIS 标准指导再植入的作用有限; 然而, 该标准可能对排除感染有所帮助。

微生物培养是 MSIS 标准中必不可少的一部分。多项研究已证实再植入时培养阳性与二期翻修术后失败相关^[3-10]。Tan 等^[8]报道了再植入时有培养阳性的患者, 术后因感染而失败的风险更高 (OR 2.5)。此外, 该研究发现单个标本培养阳性的患者与多个 (≥ 2) 标本培养阳性患者的再感染率没有差异。然而, 尽管微生物培养有助于术后失败的预测, 但在术前并不能获得培养结果。对于再植入时培养阳性的患者, 建议术后延长抗生素使用时间。在 Murillo 等^[6]研究中, 有 7 例患者再植入时培养阳性, 术后均应用了 6~8 周的肠外抗生素治疗。这些患者的中位随访时间是 30 个月, 术后无一人再感染。他们的结论认为, 术前培养可帮助明确哪些患者会从再次清创和占位器更换中获益。Mont 等报道了对于再植入术前培养阳性的患

者, 再次清创手术可降低患者的再感染风险^[11]。

与术中培养相比, 术中冰冻切片可以帮助即时制订决策。相关研究一致认为术中冰冻在检测持续性感染方面具有较高的特异度, 但其敏感度较低^[1,12,13]。因此, 术中冰冻阳性应视为感染, 此类患者应延缓假体的再植入, 但术中冰冻阴性并不能排除感染的可能。

ESR 和 CRP 已广泛应用于监测患者的治疗效果。然而, 目前 ESR 和 CRP 的最佳阈值尚不明确。尽管有研究报告, 在二期翻修间期感染清除的患者 ESR 和 CRP 会下降, 但这些临床上认为感染已清创的患者, 炎症指标仍高于 MSIS 标准相应的阈值^[14-16]。

关节液标志物比如 WBC 计数和多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 百分比, 已经在确定再植入时机方面显示出较好的结果。然而, WBC 计数的最佳阈值可能低于 MSIS 标准的阈值 (3 000 μL)^[14,15,17]。

再植入时缺乏诊断 PJI 或确定感染仍持续存在的金标准, 是评价 MSIS 标准或其组成条目的研究时遇到的主要困难之一。大部分研究将 MSIS 诊断标准与再植入后失败, 或临床决定植入占位器进行比对^[1,2,18]。然而, 无法确定再植入后失败的原因是由于持续存在感染, 还是新发 PJI。在一项多中心研究中, 92 例患者再植入后发生再感染, 只有 32% 的患者再感染时发现与之前感染相同的病原菌, 这表明许多再感染患者可能是新发感染而不是感染持续存在^[9]。另一个问题是大多数研究存在不同程度的数据缺失^[1,2,18], 由于常常只有诊断不明确的患者才会做相应的诊断检查, 而许多感染诊断明确的患者可能没有做所有相应的检查, 这可能导致低估了 MSIS 诊断标准的作用, 也可能是 MSIS 标准低灵敏度的部分原因。

总之, 关于 MSIS 诊断标准用于决策再植入时机作用

的研究很少。因此,再植入时 MSIS 或 ICM 诊断标准是否可靠并不清楚。培养是 MSIS 诊断标准的重要组成部分,再植入时的阳性培养已被许多研究证实会增加失败的风险。据报道,术中冰冻尽管敏感性有限,但具有较高的特异性。与血清标志物相比,在诊断持续性感染方面关节液标志物(如 WBC 计数、PMN%和 LE)检测效果更好。尽管在二期翻修间期 ESR 和 CRP 的值会降低,但这些指标目前的阈值在诊断持续感染方面并不可靠。因此,迫切需要一种准确的诊断方法,用于确定二期翻修治疗 PJI 时的最佳再植入时机。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] George J, Kwiciczen G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3.
- [2] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1976-1979. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.031.
- [3] Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. A positive bacterial culture during re-implantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1490-1495. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0243-R1.
- [4] Sorli L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, et al. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 249-253. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27779.
- [5] Nelson CL, Jones RB, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Rel Res.* 2014; 472: 2208-2214. doi: 10.1007/s11999-014-3571-4.
- [6] Murillo O, Euba G, Calatayud L, Domínguez MA, Verdaguer R, Pérez A, et al. The role of intraoperative cultures at the time of

- reimplantation in the management of infected total joint arthroplasty. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27: 805-811. doi: 10.1007/s10096-008-0509-3.
- [7] Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, et al. Clinical outcome and microbiological findings using antibioticloaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect.* 2011; 63: 23-31. doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.014.
- [8] Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2016; 98: 1313-1319. doi: 10.2106/JBJS.15.01469.
- [9] Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1486-1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021.
- [10] Tigani D, Trisolino G, Fosco M, Ben Ayad R, Costigliola P. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection: influence of host health status and infecting microorganism. *Knee.* 2013; 20: 9-18. doi: 10.1016/j.knee.2012.06.004.
- [11] Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82-A: 1552-1557.
- [12] Della-Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 684-689.
- [13] Bori G, Soriano A, García S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1232-1237. doi: 10.2106/JBJS.F.00741.
- [14] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [15] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [16] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [17] Newman JM, George J, North WT, Navale SM, Klika AK, Barsoum WK, et al. Hematologic malignancies are associated with adverse perioperative outcomes after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.002.
- [18] Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK. Synovial cytokines and the MSIS criteria are not useful for determining infection resolution after periprosthetic joint infection explantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2016. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x.

Arash Aalirezaie, Job Diego Velázquez Moreno, Dirk-Jan Moojen

问题 2: 应用二期翻修治疗髋、膝 PJI 时,哪些指标可用于再植入时机的决策?

建议: 可用于确定再植入最佳时机的指标尚不明确。因此,再植入的时机应综合考虑感染的临床症状,血清学标志物的下降趋势,以及如果做了关节穿刺还应结合关节液分析的结果。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 96%;反对: 3%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

由于再植入的最佳时机尚未明确,大多数骨科医生更愿意联合多项临床检查指标以决策再植入,比如经过一段时间的抗生素治疗后,感染症状的控制和炎症指标恢复正常值^[1]。目前,尚无金标准可以指导骨科医生确定最佳的再植入时机^[2]。已有研究报道了不同的血清学和关节液标志物以寻找最准确的指标,用于筛查再植入前是否仍有

持续感染。大多数研究的共同结果是,这些指标特异度高,但灵敏度很低。

血清学分析

一些血清学指标已用于诊断 PJI,但仅有少数用于再植入时机的判断。ESR 和 CRP 被广泛应用于诊断,监测疗效和再植入时机的评估^[2-9]。尽管二期翻修间期 ESR 和 CRP 均有下降趋势,但在感染清除的患者中也有可能升

高,在有持续感染的患者中也有可能为正常值。研究中这些指标的最佳阈值并不明确,而且再植入时感染患者和非感染患者的 ESR 和(或)CRP 平均值并无差异^[3,7]。

近期有研究报道了 IL-6 在 PJI 诊断上的应用。尽管已有研究证实 IL-6 可能用于判断再植入时的持续感染,但需要更有力的证据^[10]。最近 Shahi 等^[11]报道称,D-二聚体在诊断再植入时持续感染方面的效果较好。他们的研究中共有 29 例患者行二期翻修再植入术,其中 5 例患者再植入时 D-二聚体升高。这 5 例患者中有 2 例患者术中培养是阳性(一例为表皮葡萄球菌,另一例为痤疮丙酸杆菌),并且术后均因再感染而失败。基于这些研究结果,作者认为 D-二聚体在决定再植入时机方面较 ESR 和 CRP 表现更好。这 2 例患者的 ESR 和 CRP 均为假阴性(一例 CRP 为 8 mg/L,ESR 为 20 mm/h;另一例 CRP 为 1 mg/L,ESR 为 20 mm/h)。关于应用 D-二聚体决策再植入手术时机的临床研究目前正在进行中。D-二聚体是一种价格低廉、广泛应用的检测指标,可帮助决策再植入时机。

关节腔穿刺

关节腔穿刺抽取关节液分析细胞计数,微生物培养和其他生物标志物也已广泛应用于再植入前持续感染的诊断。然而,文献中报道的关节液 WBC 计数和分类计数的结果并不一致^[6-9,12,13]。Kusuma 等^[7]认为关节液 WBC 计数和分类计数在判断膝关节翻修再植入时持续感染上表现不佳。相反,Shukla 等^[6]认为关节液 WBC 计数在预测髌关节翻修再植入持续感染方面有很高的诊断价值。Zmitowski 等^[12]研究发现,再植入时有持续性感染的患者关节液 WBC 计数和 PMN% 明显升高,但他们并未提供有价值的阈值诊断持续感染。几乎所有评价关节液培养的研究均认为其敏感度很低,这就意味着并不能检测出持续感染^[8,9,13,14]。此外,Mühlhofer 等^[8]发现,由于培养存在假阳性,关节液培养结果可能引起误诊。

Kheir 等^[15]报道了应用 LE 筛查再植入时的持续感染,该标志物的特异度很高(100%),但是灵敏度较低(25%)。LE 阳性对再植入失败具有很高的预测价值。Frangiamore 等^[16]研究了多种关节液细胞因子以寻找诊断 PJI 的最佳标志物。其中 IL-6 和 IL-1 β 在二期翻修的第一阶段和第二阶段之间明显降低,这些指标可能用于监测感染患者的治疗反应。但由于这些指标的灵敏度较低,它们无法就感染状态提供明确诊断。

MSIS 诊断标准

已有研究评估了 MSIS 标准在判断再植入时残存持续感染方面的价值^[15-17]。尽管该诊断标准具有临床重要性,但因其敏感度较低使得在诊断持续性感染方面的价值有限。Frangiamore 等研究结果显示,MSIS 标准判断再植入前持续感染的特异度为 89%,灵敏度为 0^[16]。另一项研

究中 Georges 等^[17]共纳入 97 例行再植入手术的患者,他们也发现 MSIS 标准在诊断持续感染时特异度很高但是灵敏度很低。他们认为在二期翻修再植入时,需要应用 MSIS 标准判断,这是因为他们发现 MSIS 标准阳性的患者术后的失败风险明显更高。

术中检测

术中冰冻切片作为一种可靠的检测指标已应用于关节置换翻修术中的感染诊断。关于术中冰冻判断再植入时感染是否清除的研究已有很多。尽管术中冰冻的最佳阈值仍有争议(每高倍视野下 PMN 计数),但学者们普遍建议如果术中冰冻阳性应当推迟假体再植入。然而,由于灵敏度较低,术中冰冻阴性不足以排除持续性感染^[17-21]。Della Valle 等研究表明术中冰冻的灵敏度仅为 25%^[18]。最近,George 等研究发现,尽管由训练有素的病理学专家评估冰冻切片,术中冰冻的灵敏度也仅达到 50%^[17]。因灵敏度较低,不推荐应用术中微生物染色^[22-24]。

我们认为再植入前感染状态的判断需要联合所有可获得的检查指标。术者必须依靠上述策略并结合临床判断才能确定再植入时机。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Triantafyllopoulos GK, Memtsoudis SG, Zhang W, Ma Y, Sculco TP, Poulosides LA. Periprosthetic infection recurrence after 2-stage exchange arthroplasty: failure or fate? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 526-531. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.002.
- [2] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection; what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [3] Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spanghl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 2102-2109. doi: 10.2106/JBJS.I.01199.
- [4] Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: e444-9.
- [5] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmitowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3049-3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [6] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [7] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [8] Mühlhofer HML, Knebel C, Pohlig F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J, et al. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection; evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop*. 2018; 42: 265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2.
- [9] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections; what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016; 136: 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [10] Hoell S, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schulz D, Gerss J, et al. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty; what is the threshold value to exclude persistent infection before reimplantation? *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 71-75. doi: 10.1302/

- 0301-620X.97B1.33802.
- [11] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [12] Zmistowski BM, Clyde CT, Ghanem ES, Gotoff JR, Deirmengian CA, Parvizi J. Utility of synovial white blood cell count and differential before reimplantation surgery. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2820-2824. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.068.
- [13] Newman JM, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W, et al. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 204-211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8.
- [14] Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop.* 2001; 30: 305-309.
- [15] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1976-1979. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.031.
- [16] Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK. Synovial cytokines and the MSIS criteria are not useful for determining infection resolution after periprosthetic joint infection explanation. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1630-1639. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x.
- [17] George J, Kwiciecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3.
- [18] Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 684-689.
- [19] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1807-1813.
- [20] Bori G, Soriano A, Garcia S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1232-1237. doi: 10.2106/JBJS.F.00741.
- [21] Cho WS, Byun SE, Cho WJ, Yoon YS, Dhurve K. Polymorphonuclear cell count on frozen section is not an absolute index of reimplantation in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1874-1877. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.016.
- [22] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 869-882. doi: 10.2106/JBJS.E.01149.
- [23] Chimento GF, Finger S, Barrack RL. Gram stain detection of infection during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78: 838-839.
- [24] Spanghel MJ, Masterson E, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *The J Arthroplasty.* 1999; 14: 952-956.

● ● ● ● ●
Marco Teloken, Scott Sporer

问题 3: 二期翻修再植入时,需要等到血清学指标降到正常值么?

建议: 不需要。通常 CRP 和 ESR 会呈现下降趋势,但我们也意识到在一些 CRP 和 ESR 异常的患者中仍可以进行再植入。再植入时术者不需要等到这些炎症指标恢复正常,因为某些患者的炎症指标可能需要很长一段时间或根本不会降到正常值。

证据等级: 中等。

投票: 同意: 95%;反对: 4%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

提高二期翻修治疗 PJI 成功率的方法包括再植入前应用首选与次选炎症标志物来识别残留持续性感染。

通常认为当 ESR 和 CRP 下降,且临床感染症状消失时,假体再植入是安全的。Ghanem 等^[1]研究显示,再感染和治疗成功的患者再植入前 ESR 和 CRP 平均值相近。同样,Kusuma 等^[2]发现在再植入前持续感染组和非感染组患者的这些炎症指标没有显著差异。在这两项回顾性研究中,作者旨在确定 ESR 和 CRP 的阈值以判断再植入时是否存在残留持续感染。然而,他们均未能确定此最佳阈值,感染和非感染组患者 CRP 和 ESR 水平几无差异。

有研究报道称,54%和 21%的患者再植入前 ESR 和 CRP 持续高于正常。同样,Shukla 等^[3]报道在二期翻修间期 ESR 和 CRP 平均值明显下降,但在感染清除的患者中仍有 62.5%和 26.5%高于正常值。

Kubista 等^[4]比较治疗失败组和成功组患者发现,两组的 CRP 和 ESR 平均值在第一阶段假体取出前和第二阶段再植入前均无统计学差异。

有一项研究确实发现,再植入前的炎症指标水平与二

期膝翻修的预后存在微弱的关联性^[5]。而另一项有关关节的类似研究中,未能发现再植入前 ESR 和 CRP 与二期翻修的预后存在相关性^[6]。同样,在 Mortazavi 等^[7]的研究中,二期翻修成功组和失败组的这些炎症指标没有差异^[7]。因此,现有证据表明,术者不能单独依赖血清学标志物决策再植入时机。

虽然一些学者主张需要等到 ESR 和 CRP 等炎症指标恢复正常^[8-11],但大部分学者^[12-16]更关注的是再植入前这些炎症指标水平的下降趋势。在某些病例,如果这些指标没有持续下降,一些术者倾向于再做占位器而不是再植入新假体^[17,18]。

合并炎性疾病的患者炎症指标可能会一直高于正常值,这增加了感染诊断的难度^[19,20],然而此类患者仍需要监测炎症指标以诊断 PJI 和再植入前感染。George 等^[21]报道了在合并炎性疾病的患者中,ESR 和 CRP 判断再植入时持续感染的作用。再植入时,许多合并炎性关节病患者的 ESR 和 CRP 值仍高于 MSIS 诊断标准的阈值。然而,作者认为持续升高的血清学标志物并不能总归咎于潜在的炎症性关节炎所致,这可能表明有持续感染的存在^[21]。

之前已有研究报道了其他血清学标志物在感染诊断中的作用,其中有一种标志物是 IL-6。一项研究表明,IL-6在翻修手术中诊断 PJI 具有很高的预测价值^[22]。该研究中的 IL-6 阈值是 8 pg/mL,低于此阈值表明无感染,这也可能适用于再植入时持续感染的判断。尽管其他研究未能证实血清细胞因子的诊断价值,但发现如果这些指标在二期翻修间期呈下降趋势,可为临床监测 PJI 患者的治疗反应提供重要指导^[23]。最近,有报道称血清 D-二聚体在诊断 PJI 方面有巨大潜力^[24]。评估该指标决策再植入最佳时机的研究正在进行中,并且由同一作者在 AAOS 年会上展示的初步结果令人鼓舞。

尽管关节液分析的效果尚未明确,Zmistowski 等^[25]推测关节液分析可以应用于再植入前持续感染的诊断。Shukla^[9]等发现关节液 WBC 计数以 3 000 μ L 为阈值可诊断持续感染。相反,Muhlhofer 等^[26]无法确定 CRP、白细胞数、关节液 WBC 计数和 PMN%的阈值,因此未能找到可靠指标判断再植入前感染是否仍有残留。另外,即使感染已得到控制,CRP 和 WBC 有时也常常会升高。

LE 是一项很有前景的标志物。Kheir 等称再植入时 LE 阳性(定义为++)表明存在持续感染,并且预测术后失败的准确性很高^[27]。最近,由同一医院进行的另一项研究中 Tarabichi 等^[28]发现,LE 与血清学筛查指标联合,可及时且有效地诊断 PJI 和再植入时的残留感染。根据现有证据,再植入时使用 LE 试纸检测可为术者提供额外的确定性信息。

根据现有证据,利用血清学炎症指标 ESR 和 CRP 诊断再植入时的残留感染并不可靠。我们的理解和建议是,在二期翻修间期这些指标仍需要监测,再植入时机的判断应考虑这些指标是否有下降趋势。结合关节液分析特别是 LE 试纸检测,以及其他可能有价值的血清学指标比如 D-二聚体,能够提高再植入时 ESR 和 CRP 的感染诊断价值。未来仍需进一步研究确定可用于诊断再植入时残留感染的最佳指标。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [2] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [3] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [4] Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012; 36: 65-71. doi: 10.1007/s00264-011-1267-x.
- [5] Schwarzkopf R, Oh D, Wright E, Estok DM, Katz JN. Treatment failure among infected periprosthetic patients at a highly specialized revision TKA referral practice. *Open Orthop J.* 2013; 7: 264-271. doi: 10.2174/1874325001307010264.
- [6] Schwarzkopf R, Mikhael B, Wright E, Estok DM, Katz JN. Treatment failure among infected periprosthetic total hip arthroplasty patients. *Open Orthop J.* 2014; 8: 118-124. doi: 10.2174/1874325020140515002.
- [7] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3049-3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [8] Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 65-68. doi: 10.1016/j.arth.2007.09.005.
- [9] Romanò CL, Gala L, Logoluso N, Romanò D, Drago L. Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 2445-2453. doi: 10.1007/s00167-012-1885-x.
- [10] Hsieh PH, Chen LH, Chen CH, Lee MS, Yang WE, Shih CH. Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer. *J Trauma.* 2004; 56: 1247-1252.
- [11] Chen SY, Hu CC, Chen CC, Chang YH, Hsieh PH. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic hip infection: mean follow-up of ten years. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 345475. doi: 10.1155/2015/345475.
- [12] Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1313-1319. doi: 10.2106/JBJS.15.01469.
- [13] Cooper HJ, Della Valle CJ. The two-stage standard in revision total hip replacement. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 84-87. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32906.
- [14] Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge; AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Jul 18; 94(14): e104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.Review.PubMedPMID: 22810411.
- [15] Haddad FS, Muirhead-Allwood SK, Manktelow AR, Bacaresse-Hamilton J. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2000; 82: 689-694.
- [16] Jhan SW, Lu YD, Lee MS, Lee CH, Wang JW, Kuo FC. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18: 255. doi: 10.1186/s12891-017-1622-1.
- [17] Staats K, Boehler C, Frenzel S, Puchner SE, Holinka J, Windhager R. Failed two-stage exchange: factors leading to unachievable endoprosthetic reconstruction after multiple revision surgeries. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 195-199. doi: 10.1016/j.arth.2017.07.049.
- [18] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [19] Cha MS, Cho SH, Kim DH, Yoon HK, Cho HS, Lee DY, et al. Two-stage total knee arthroplasty for prosthetic joint infection. *Knee Surg Relat Res.* 2015; 27: 82-89. doi: 10.5792/ksrr.2015.27.2.82.
- [20] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Twostage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1227-1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192.
- [21] George J, Jawad M, Curtis GL, Samuel LT, Klika AK, Barsoum WK, et al. Utility of serological markers for detecting persistent infection in two-stage revision arthroplasty in patients with inflammatory arthritis. *J Arthroplasty.* 2018; 33: S205-S208. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.018.
- [22] Shah K, Mohammed A, Patil S, McFadyen A, Meek RMD. Circulating cytokines after hip and knee arthroplasty: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 946-951. doi: 10.1007/s11999-008-0562-3.
- [23] Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK. Synovial cytokines and the MSIS criteria are not useful for determining infection resolution after periprosthetic joint infection explantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1630-1639. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x.
- [24] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [25] Zmistowski BM, Clyde CT, Ghanem ES, Gotoff JR, Deirmengian CA, Parvizi J. Utility of synovial white blood cell count and differential before reimplantation surgery. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2820-2824. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.068.
- [26] Muhlhofer HML, Knebel C, Pohlhig F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J, et al. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop.* 2018; 42: 265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2.
- [27] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint

infection. J Arthroplasty. 2017; 32: 1976–1979. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.031.

[28] Tarabichi M, Fleischman AN, Shahi A, Tian S, Parvizi J.

Interpretation of leukocyte esterase for the detection of periprosthetic joint infection based on serologic markers. J Arthroplasty. 2017; 32: S97–S100.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.045.

Hangama Fayaz, Carlos A. Higuera, Igor Shubnyakov

问题 4: 二期翻修假体再植入前需要停用 2 周的抗生素治疗么?

建议: 不清楚。尚无确凿证据支持再植入前需要停用以及停用多久抗生素。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 7%; 弃权: 1%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在美国和欧洲, 二期翻修仍然是治疗慢性 PJI 的首选治疗手段。通常该手术包括完全取出原假体和至少 6 周的抗生素治疗。再植入前常常需要停用抗生素 14 天, 即所谓的“抗生素间歇期”(antibiotic holiday), 其目的是允许残留感染的“现形”^[1]。在此期间, 通常进行血清学检测和关节液分析确保再植入之前感染已得到控制。然而, 这种广泛应用的治疗策略一直存在争议^[2], 这是因为 6 周后停用系统性抗生素可能导致感染持续存在和多重耐药菌的出现。

此外, 由于持续的全身抗生素治疗, 血清学指标和关节液分析指标的准确性值得商榷。Ghanem 等^[3]和 Spanghehl 等^[4]报道了血清学检测和关节液分析在二期翻修间隔期的临床价值, 但他们的研究人群存在异质性、随访时间短, 且应用了不同的“抗生素间歇期”方案。同时, 一些研究认为放弃 6 周抗生素治疗后的“抗生素间歇期”有利于抗生治疗的延续性^[5,6]。

Bejon 等^[7](2010 年) 回顾性分析了 152 例因 PJI 行二期翻修的患者, 总成功率为 83%, 中位随访时间为 5.7 年, 该成功率在文献报道的二期翻修成功率范围之内^[7]。88% 的病例在假体再植入之前停用了 2 周抗生素。然而, 再植入前没有停用抗生素的 18 例患者中有 3 例(16%) 培养阳性, 而再植入前停用抗生素的 134 例患者中有 18 例(13%) 培养阳性。尽管第二阶段再植入时较第一阶段的阳性培养更少, 再植入时膝关节培养阳性率较髋关节更高。所有膝关节翻修均使用了占位器, 但在髋关节翻修中使用的较少(13%)。作者没有做关节穿刺, 而是在 2 周的“抗生素间歇期”间根据患者的临床症状决定是否进行假体再植入。第一阶段术后非预期清创术大多数是在不停用抗生素的情况下进行的。他们的结论是, 尚无证据支持再植入前和常规微生物培养之前需要停用抗生素。作者没有找到证据支持二期翻修时需要实施“抗生素间歇期”。

Müllhofer 等^[5](2018 年) 研究了 112 例 MSIS 诊断标准阳性的 PJI 患者, 其中包括 45 例髋和 67 例膝。所有患者的二期翻修术均应用可活动的 PMMA 占位器, 且均实

施 14 天的“抗生素间歇期”。在抗生素停用期间评估了血清学标志物(CRP 和 WBC 计数)和关节液分析(WBC 计数、PMN%和微生物培养), 并将这些指标结果与术后长期随访的结果相比较, 平均随访时间为 27 个月(24~36 个月)。但他们并没有发现能提示存在长期持续感染的可靠指标。尽管在感染已控制的患者中, CRP 和 WBC 计数也常常是升高的, 随访期间血清学指标正常也不能排除持续感染的可能性。

关节液 WBC 计数和 PMN%在第二期假体再植入时并没有它们在第一期诊断感染时那么可靠。作者指出由于可能出现培养假阳性, 此时关节液微生物培养常常具有误导性, 这会导致过度治疗。此外, 作者强调需要高质量的抗生素治疗, 包括应用抗生物膜活性的抗生素, 以及实施出于诊断目的的“抗生素间歇期”。他们认为, 如果二期翻修间隔期延长至 6 个月或 1 年, 血清标志物的可靠性会增加, 但再植入时机的延长会导致患者预后功能较差, 同时增加患者的社会心理负担^[3,5]。

相反, Janz^[8]等(2016 年)报道了在未使用 PMMA 占位器的髋翻修患者中, 应用 CRP 诊断再植入持续感染有着相当高的灵敏度(95%), 但特异度较低(20%)。在该研究中, 髋旷置组的二期间隔期长达数月。然而, 在 Müllhofer 等^[5]、Kusuma 等^[9]和 Ghanem 等^[3]的研究中均采用了标准的 8 周二期翻修间隔期的治疗方案。

Boelch 等^[6](2018 年)回顾性分析了 92 例二期翻修术再植入前行髋关节穿刺术的患者。PJI 的诊断是根据美国感染病学学会制定的临床操作指南。

自上次关节置换术至一阶段假体取出的平均间隔时间是 58.75 个月(中位时间为 14.38 个月)。该研究中 47.8% 患者的一阶段假体取出是首次翻修, 57.6% 的患者为男性。此外, 假体取出时的平均年龄为 67.46 岁, 平均 BMI 为 29.8。根据术者偏好植入关节型(91.3%)或旷置型占位器(8.7%), 以斯氏针做骨架用模具手工制作占位器。此外, 每 40 g Palacos R+G 骨水泥加入 2 g 万古霉素。如果术前关节液培养阴性, 术后抗生素治疗的起始方案为联合应用氨基糖苷类和头孢菌素。

若已知病原菌,则根据微生物科医生的建议调整抗生素治疗方案。在此研究中,平均静脉抗生素应用时间是 18.5 天,之后口服抗生素治疗的平均时间是 17.0 天。

抗生素的总平均治疗时间为 34.4 天,平均“抗生素间歇期”的时间为 15.3 天。准确的说,72.8% 的患者的关节腔穿刺术是在二期翻修间隔期间至少停用 14 天抗生素后做的。关节穿刺在无菌环境下完成。他们结果的显示,关节液培养和关节液 WBC 计数均不能用于排除二期髌翻修术期间的持续感染。

因此,这些学者认为,再植入前或更换占位器前并不需要停用抗生素,并且他们强烈建议二期间期不需要做关节穿刺,而应当考虑假体取出前和再植入前增高的 CRP 值,因为这可能表明存在持续性感染的风险增加。通过文献回顾,我们强调的是不能单独应用一种指标判断再植入前是否有持续性感染。

因此,我们必须联合临床症状、影像学、血清学指标和病理检查结果以决策再植入时机。此外,尚无证据支持需要推迟假体再植入直到所有血清学标志物都正常,这可能会使患者长期不能正常活动,最终导致软组织挛缩和进一步的骨量丢失^[3]。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Restrepo C, Schmitt S, Backstein D, Alexander BT, Babic M, Brause BD, et al. Antibiotic treatment and timing of reimplantation. *J Orthop Res.* 2014; 32: S136-S140. doi: 10.1002/jor.22557.
- [2] Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82-A: 1552-1557.
- [3] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection; what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [4] Spangl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 672-683.
- [5] Mühlhofer HML, Knebel C, Pohlig F, Feigl S, Harrasser N, Schauwecker J, et al. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection; evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop.* 2018; 42: 265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2.
- [6] Boelch SP, Weissenberger M, Spohn F, Rudert M, Luedemann M. Insufficient sensitivity of joint aspiration during the two-stage exchange of the hip with spacers. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13: 7. doi: 10.1186/s13018-017-0703-z.
- [7] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection; predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 569-575. doi: 10.1093/jac/dkp469.
- [8] Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of synovial aspiration in girdlestone hips for detection of infection persistence in patients undergoing 2-stage revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 684-647. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053.
- [9] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.

Hangama Fayaz, Carlos A. Higuera, Igor Shubnyakov

问题 5: 结合临床评估、影像学、血清学检查和病理检查,二期翻修间隔期关节腔穿刺分析的诊断准确性如何? 是否应在再植入前常规进行关节腔穿刺术?

建议: 再植入前诊断性关节腔穿刺的准确性尚不清楚。适用于诊断再植入前持续感染的关节液指标及其合理阈值尚不明确。应根据怀疑持续感染的程度和个体化决定是否需要关节腔穿刺。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 4%; 弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

至今尚无特异度和灵敏度均为 100% 的方法诊断 PJI^[1]。因此,PJI 的诊断应结合临床评估、影像学、血清学指标、关节液穿刺分析和病理检查。二期翻修与一期翻修的本质是相同的,手术时均需要取出全部假体。与一期翻修相比,二期翻修需要植入临时的抗生素释放装置(占位器),4~6 周的全身性静脉抗生素治疗,新假体再植入前停用抗生素 2~8 周以确定感染是否已清除^[2-4],且再植入时不会因抗生素压制导致培养阴性^[4]。

二期膝翻修的操作步骤最早由 Insall 等^[5]于 1983 年提出。据他们描述,第一阶段包括关节内所有外源性内植物的取出,然后彻底清除周围软组织、骨组织和滑膜组

织,以及磨锉髓腔。完成关节清理后,置入 ALBC 珠帘和(或)一个关节型或非关节型占位器,然后缝合软组织和皮肤。术后患者长时间应用抗生素。静脉抗生素是最常应用的,其选择主要依据术前和术中培养出病原菌的药敏结果^[5]。

在 2000 年,Mont 等^[6]的一项前瞻性研究纳入了 34 例再植入前行关节腔穿刺术的患者,且关节腔穿刺术前均停用 4 周抗生素治疗。该研究结果显示再植入前的膝关节液培养的灵敏度为 75%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%和阴性预测值为 97%。

Beckerom 和 Stucky 等^[7](2006 年)报道了 67 例感染患者(68 例膝)的关节液培养结果,其中 32 例真阳性、17 例真阴性、6 例假阳性和 13 例假阴性。他们的结论是术前

关节液培养的阳性预测值为 71%，阴性预测值为 74%。他们认为关节液培养阳性可能表明存在 PJI；但是，培养阴性并不能排除感染，而且术者需要考虑这样的病例可能存在凝固酶阴性葡萄球菌。

Meermans 和 Haddad 等^[8] (2010 年) 前瞻性纳入了 120 例 TJA 术后怀疑感染的患者，包括 64 例 THA 和 56 例 TKA。所有患者均行关节液穿刺培养和病理活检。结果显示关节液培养、病理活检和两者联合的灵敏度分别为 83%、79% 和 90%，特异度均为 100%，准确度分别为 84%、81% 和 90%。他们的结论是在诊断感染时应常规行关节腔穿刺，并同时做病理活检。

Lonner 等^[9] (2001 年) 的一项研究中报道了 34 例膝关节感染的患者。完成 4~8 周的抗生素治疗后，所有患者再植入前均做了关节液培养检测是否存在持续感染。结果显示膝关节旷置术后关节液培养的灵敏度和阳性预测值为 0，阴性预测值为 75% 和特异度为 92%。他们进一步指出，关节液培养阴性并不能排除持续感染的可能性。所有患者的平均抗生素停用时间为 20 天；培养假阴性的患者中停用抗生素时间平均为 11.5 天；而其他的患者平均为 26 天。

此外，Ghanem 等^[10] (2009 年) 报道了膝关节液培养阴性不能排除感染，他们的病例中培养假阴性率为 15%，这与 Lonner 等报道的结果相似^[9]。

在 Sanchez-Sotelo 等^[11] (2009 年) 的一项研究中，作者主要关注感染的远期治愈情况和假体的机械性强度；他们回顾性分析了在 1988~1998 年，因 PJI 行二期翻修再植入手术的 168 例患者（共 169 例髌）。第二阶段再植入时，121 例髌应用水泥型股骨假体，其他患者的股骨假体和所有髌臼假体的固定方式均是非骨水泥型固定。

最短随访时间为 2 年（平均 7 年；范围为 2~16 年）。在最近的一次随访中，12 例髌（7.1%）因感染复发再次手术，13 例髌（7.7%）因无菌性松动或骨质溶解翻修。24 例髌（14.2%）的髌臼假体或股骨假体，或髌臼和股骨假体同时发生了无菌性松动。以再感染和机械性失败为终点，10 年生存率分别为 87.5% 和 75.2%。19 例髌关节发生脱位，8 例髌关节因关节不稳而翻修。二期翻修包括取出所有假体、骨水泥（如果有）和所有异物，然后抗生素静脉治疗，最后髌关节假体再植入。31 例髌应用了抗生素 PMMA 骨水泥做成的占位器，而其余的髌在二期翻修间隔期为关节旷置。

在术中培养阴性的 23 髌中，感染的依据为术中病理阳性（13 例髌），明显见脓（9 例髌，6 例病理阳性），术前关节液培养阳性（14 例髌，7 例病理阳性）和（或）肉眼可见的感染证据。静脉抗生素治疗的平均时间为 6 周（3~18 周）。二期翻修间隔期的中位时间为 9.4 个月（3~18 个月）。再植入后，除 16 例患者（16 例髌）长期口服抗生素压制外，其他患者术中培养结果报阴性后均停用抗生素。

Kusuma 等^[12] (2011 年) 研究了再植入之前“抗生素间

歇期”的血清学指标 (ESR/CRP) 和关节液分析 (关节液 WBC 计数) 是否能帮助决策再植入时机。他们的结果显示关节液 WBC 计数是证实感染清除最可靠的指标。但是，作者并未给出残留感染的明确诊断策略。

Newman 等^[13] 回顾性分析了二期再植入前 77 例髌关节穿刺结果，他们发现关节液培养诊断持续感染的灵敏度为 30%，特异度为 100%。同样，Preininger 等^[14] 发现，再植入前关节液培养具有较高的特异度（100%），但灵敏度较低（21%）。

尽管关节液培养的高特异性已有很多研究报道，但其他关节液检测指标的作用尚不清楚。Shukla 等^[15] 发现关节液 WBC 计数 ROC 的 AUC 为 0.91，最佳阈值为 3 528 μL （敏感度，78%；特异度，96%），PMN% 的 AUC 为 0.81，最佳阈值为 79%（敏感度，78%；特异度，82%）。Newman 等^[13] 报道，若应用 MSIS 标准的阈值（关节液 WBC 计数：3 000 μL ；PMN%：80%），WBC 计数（AUC=0.67）的敏感度和特异度分别为 47% 和 87%，多核粒细胞百分比升高（AUC=0.78）的敏感度和特异度分别为 76% 和 80%。他们还发现，当关节液检测为均阳性结果时（WBC>3 000 μL ，PMN%>80 或阳性培养），关节液检查具有良好的诊断能力（AUC=0.82）。此外，他们发现降低 WBC 计数阈值可显著提高诊断灵敏度（47%~76%），但特异度略微下降（87%~78%）。相反，在 Hoell 等^[16,17] 的两项研究中，均认为 WBC 计数的诊断能力较差（AUC 为 0.37 和 0.56），尽管 WBC 计数的阈值接近 1 000 μL 。Kheir 等^[18] 发现关节液 LE 检测预测持续感染的敏感度和特异度分别为 26% 和 100%（AUC=0.56）。此外，他们还发现 LE 阳性增加再植入术后感染复发风险。

大多数研究为回顾性研究，这种设计存在病例选择的固有偏倚，并且这些研究的质量一般甚至较差^[19]。在解读和评价这些关于关节液分析利用价值的研究时，最主要的问题是诊断持续感染的金标准检验尚未明确。许多研究将关节液检验与再植入时术中培养、病理学检查或其他标志物进行比较，而还有一些研究则与再植入后的失败进行比较。另一个问题是间隔期有占位器的情况下做关节腔穿刺，关节液量经常不够（抽取失败或无关节液）^[13]。遇到“抽取失败”时，有时可尝试注射生理盐水灌洗关节以试图获得足够的液体。Newman 等^[13] 比较了使用和不使用盐水灌洗关节时穿刺结果的准确性，他们发现关节液 WBC 计数和 PMN% 明显受灌洗影响，而灌洗对培养结果影响不大。

总之，二期翻修再植入前关节液培养可帮助排除持续性感染，再次清创术可能有益于术前培养阳性的患者。然而，术前培养阴性并不能排除持续感染的可能性，这些患者应当综合考虑临床症状和其他感染诊断指标。关节液 WBC 计数和 PMN% 展示出较高的诊断价值，尽管再植入时诊断持续感染的 WBC 计数的阈值低于 MSIS 诊断 PJI 时的阈值。

众所周知,可靠、价格低廉且门诊易操作是支持常规做关节腔穿刺的主要理由。但目前只有证据等级为 II 级的诊断研究^[8,12],强调在二期间隔期停用抗生素后才获得了占位器周围关节液检查诊断准确性,因此,我们认为关节穿刺检查与临床评估、影像学、血清学指标和病例检查相结合,具有很高的诊断准确性,可以根据再植入前怀疑存在持续性感染时实施关节腔穿刺术^[20,21]。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Spanghl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 672-683.
- [2] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010; 61: 125-132. doi: 10.1016/j.jinf.2010.05.005.
- [3] Chen AF, Heller S, Parvizi J. Prosthetic joint infections. *Surg Clin North Am.* 2014; 94: 1265-1281. doi: 10.1016/j.suc.2014.08.009.
- [4] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [5] Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. 1983. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A: 490.
- [6] Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000; 82-A: 1552-1557.
- [7] Van den Bekerom MPJ, Stuyck J. The value of pre-operative aspiration in the diagnosis of an infected prosthetic knee: a retrospective study and review of literature. *Acta Orthop Belg.* 2006; 72: 441-447.
- [8] Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 1410-1417. doi: 10.1007/s11999-010-1245-4.
- [9] Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA. Role of knee aspiration after resection of the infected total knee

- arthroplasty. *Am J Orthop.* 2001; 30: 305-309.
- [10] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [11] Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Hanssen AD, Cabanela ME. Midterm to longterm followup of staged reimplantation for infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 219-224. doi: 10.1007/s11999-008-0480-4.
- [12] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [13] Newman JM, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W, et al. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 204-211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8.
- [14] Preininger B, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T. Inadequacy of joint aspiration for detection of persistent periprosthetic infection during two-stage septic revision knee surgery. *Orthopedics.* 2017; 40: 231-234. doi: 10.3928/01477447-20170411-04.
- [15] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [16] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [17] Hoell S, Borgers L, Gosheger G, Dieckmann R, Schulz D, Gerss J, et al. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty: what is the threshold value to exclude persistent infection before re-implantation? *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 71-75. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.33802.
- [18] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1976-1979. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.031.
- [19] American Academy of Orthopaedic Surgeons. Clinical Practice Guideline and Systematic Review Methodology. https://www.aaos.org/uploaded-Files/PreProduction/Quality/Guidelines_and_Reviews/guidelines/Guideline%20and%20Systematic%20Review%20Processes_v2.0_Final.pdf.
- [20] Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte esterase from synovial fluid aspirate: a technical note. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 193-195. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.023.
- [21] American Academy of Orthopaedic Surgeons. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report. <https://www.aaos.org/Research/guidelines/PJGuideline.pdf> 2010.

● ● ● ● ●
Camilo Restrepo, William Griffin

问题 6: 在二期翻修假体再植入时,可以利用哪些指标来帮助术中决策并降低术后复发风险?

建议: 术中冰冻切片(frozen section,FS)和 LE 试纸检测可用于再植入时术中决策。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 66%;反对: 25%;弃权: 9%。绝对多数,弱共识。

阐释

应用于再植入术中决策的指标应具有检测快速(由于时间有限)、高准确性(降低术后再感染风险)以及可重复(适用于多种情况)。

术中冰冻切片(FS)

由于 FS 具有较高的特异性,已作为一种快速且准确的感染诊断检测手段应用于二期翻修再植入手术中。许多研究建议如果术中冰冻阳性应推迟假体再植入。然而,术中冰冻

切片每高倍视野下 PMN 的最佳阈值,以及术中冰冻需要定量还是定性分析仍存争议。FS 未能普遍用于术中决策的主要原因是其可靠性被质疑,因其在诊断感染方面的灵敏度仍较低(25%~50%)^[4-5]。此外,George 等^[5]研究称 FS 结果的准确性依赖于训练有素的病理学专家的判读。然而,尽管拥有经验丰富的病理学专家,术中冰冻的敏感度也仅达到 50%^[5]。革兰染色和真菌染色因灵敏度低而不建议使用^[6-8]。

白细胞酯酶(LE)

LE 试纸检测具有快速、准确和可信度高的优点,这已

经得到最近的一些研究和 Meta 分析的证实^[9-22]。这些研究表明 LE 检测的灵敏度为 49%~95%，特异度高达 82%~100%。一些研究也报道了该检测方法的阳性预测值为 71.5%~100%。

LE 检测的局限是其结果判定基于颜色变化，存在血液时读数可能不准确。近期，Li X 等^[23]利用离心后的血样本发现，LE 检测仍具有出色的灵敏度(92%)和特异度(93.1%)，这证明了它仍是一种非常可靠的指标指导术中决策。应用 LE 检测的另一个问题是当存在不良局部组织反应时，即金属反应(metallosis)时的准确性。Tischler 等^[12]发现，在此类病例中联合应用 LE 检测和 PMN% 是可靠的，92.9% 的患者可排除感染。

α-防御素(AD)

Deirmengian 等^[14]报道了 AD 在感染诊断方面是一种可靠的关节液生物标志物。此后，新技术的开发和应用使该检测方法变得更加快速但不降低其准确性。通过应用免疫层析技术^[24-31]，AD 检测变得更加快速，其灵敏度为 64.7%~94.5%，特异度为 87%~99.6%，阳性预测值为 74.6%~98.1%，阴性预测值为 83.7%~98.2%。然而，有少数研究报道^[29,30]，在实验室中进行的免疫测定法比基于免疫层析技术的测试结果更准确，该方法得到的灵敏度为 83.6%~97.1%，特异度 97%~100%，阳性预测值为 94.9%~100%，阴性预测值为 89.9%~98.2%。

与 LE 检测一样，有些因素可能影响 AD 的诊断准确性。在有金属诱导局部异常组织反应或关节内晶体沉积的情况下，AD 的特异度和阳性预测值会降低^[31]。

白介素(IL)

应用免疫层析技术诊断 PJI 的标志物还包括 IL，特别是 IL-6。术中检测能够快速评估关节液中的细胞因子。该技术已投入使用，其特异度尚可但灵敏度很低。然而，在实验室中应用放射免疫分析法检测 IL-6 的准确性更高^[32]。

尽管有这些快速检测新技术，术者仍需联合术前检测指标、术中临床判断和对这些术中检测指标的解读，以决定再植入是否安全，避免 PJI 的复发。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1807-1813.
- [2] Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, et al. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 684-689.
- [3] Bori G, Soriano A, García S, Mallofré C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.*

- 2007; 89: 1232-1237. doi: 10.2106/JBJS.F.00741.
- [4] Cho WS, Byun SE, Cho WJ, Yoon YS, Dhurve K. Polymorphonuclear cell count on frozen section is not an absolute index of reimplantation in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1874-1877. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.016.
- [5] George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3.
- [6] Spanghel MJ, Masterson E, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1999; 14: 952-6.
- [7] Chimento GF, Finger S, Barrack RL. Gram stain detection of infection during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78: 838-839.
- [8] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 869-882. doi: 10.2106/JBJS.E.01149.
- [9] Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 2242-2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
- [10] Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 8-11. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.037.
- [11] Guenther D, Kokenge T, Jacobs O, Omar M, Krettek C, Gehrke T, et al. Excluding infections in arthroplasty using leucocyte esterase test. *Int Orthop.* 2014; 38: 2385-2390. doi: 10.1007/s00264-014-2449-0.
- [12] Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test, matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: 1917-1920. doi: 10.2106/JBJS.M.01591.
- [13] Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection; can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal Radiol.* 2015; 44: 673-677. doi: 10.1007/s00256-015-2097-5.
- [14] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 198-203. doi: 10.1007/s11999-014-3722-7.
- [15] Shafafy R, McClatchie W, Chettiar K, Gill K, Hargrove R, Sturridge S, et al. Use of leukocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 1232-1236. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.34910.
- [16] McLawhorn AS, Nawabi DH, Ranawat AS. Management of Resistant, Atypical and culture-negative periprosthetic joint infections after hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016; 10: 615-632. doi: 10.2174/1874325001610010615.
- [17] Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
- [18] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. The leukocyte esterase strip test has practical value for diagnosing periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: a multicenter study. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3519-3523. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.008.
- [19] Lee YS, Koo KH, Kim HJ, Tian S, Kim TY, Maltenfort MG, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
- [20] Ruangsomboon P, Chinprasertsuk S, Khejonnit V, Chareancholvanich K. Effect of depth of centrifuged synovial fluid on leukocyte esterase test for periprosthetic joint infection. *J Orthop Res.* 2017; 35: 2545-2550. doi: 10.1002/jor.23561.
- [21] Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection; and the winner is? *J Arthroplasty.* 2017; 32: S232-S235. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.005.
- [22] Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial fluid leukocyte esterase in the diagnosis of peri-prosthetic joint infection: a systematic review and metaanalysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19: 245-253. doi: 10.1089/sur.2017.192.
- [23] Li X, Li R, Ni M, Chai W, Hao L, Zhou Y, et al. Leukocyte esterase strip test: a rapid and reliable method for the diagnosis of infections in arthroplasty. *Orthopedics.* 2018; 41: e189-e193. doi: 10.3928/01477447-20180102-03.
- [24] Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Faschingbauer M, Hahne J, Dominkus M. Intraoperative diagnosis of periprosthetic joint infection using a novel alpha-defensin lateral flow assay. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2871-2874. doi: 10.1016/j.arth.2016.05.033.
- [25] Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, D'Amato M, Ensigni A, et al. High performance of α-defensin lateral flow assay (synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018; 26: 1717-1722. doi: 10.1007/s00167-017-4745-x.

- [26] Berger P, Van Cauter M, Driesen R, Neyt J, Cornu O, Bellemans J. Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device; a multicentre study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1176-1182. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1345.R2.
- [27] Sigmund IK, Holinka J, Gamper J, Staats K, Böhler C, Kubista B, et al. Qualitative α -defensin test (synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.
- [28] Suda AJ, Tinelli M, Beisemann ND, Weil Y, Khoury A, Bischel OE. Diagnosis of periprosthetic joint infection using alpha-defensin test or multiplex-PCR: ideal diagnostic test still not found. *Int Orthop.* 2017; 41: 1307-1313. doi: 10.1007/s00264-017-3412-7.
- [29] Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The accuracy of the alpha defensin lateral flow device for diagnosis of periprosthetic joint infection: comparison with a gold standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 42-48. doi: 10.2106/JBJS.16.01522.
- [30] Suen K, Keecka M, Ailabouni R, Tran P. Synovasure "quick test" is not as accurate as the laboratory-based α -defensin immunoassay; a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2018; 100-B: 66-72. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0630.R1.
- [31] Partridge DG, Gordon A, Townsend R. False-positive synovial fluid alphadefensin test in a patient with acute gout affecting a prosthetic knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017; 27: 549-551. doi: 10.1007/s00590-017-1942-8.
- [32] Wimmer MD, Ploeger MM, Friedrich MJ, Bornemann R, Roessler PP, Gravius S, et al. The QuickLine IL-6 lateral flow immunoassay improves the rapid intraoperative diagnosis of suspected periprosthetic joint infections. *Technol Health Care.* 2016; 24: 927-932. doi: 10.3233/THC-161247.

Thomas W. Bauer, Veit Krenn, Vincent Krenn

问题 7: 假体再植入术中 FS 的诊断准确性如何? 此种情况下中性粒细胞计数的阈值是多少?

建议: 有足够的同行评议文献支持如下两种阈值诊断髌、膝关节 PJI 假体再植入时感染仍持续存在: 计数至少 5 个高倍 (400 \times) 视野, 每个视野内 5 个 PMN 或 10 个 PMN。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 83%; 反对: 10%; 弃权: 7%。绝对多数, 强共识。

阐释

二期翻修是治疗髌、膝关节 PJI 的常规术式^[1], 但是确定感染是否完全控制以及感染的关节是否可以再植入新假体是非常困难的。翻修手术时用于辅助诊断 PJI 的常规检查比如血清学检查、微生物培养以及关节液细胞计数分类, 可能会受到既往手术史和 ALCS 的影响, 因此它们在判断再植入是否仍有持续感染时诊断价值较翻修手术诊断 PJI 时低^[2]。

假体周围组织的 FS 判读是再植入或翻修术中可应用的少数几个检查之一, 急性炎症的表现提示持续感染, 其特征是嗜中性粒细胞浸润(中性粒细胞 PMN)。切片后的组织块用福尔马林固定和处理, 和另外的组织样本一起做石蜡病理切片, 停留 1~2 天后进一步观察。一般来说, 组织内中性粒细胞浓度越高, 关节感染的可能性越大, 但是诊断或排除感染的最佳阈值仍有争议。已有综述对较高质量研究进行系统归纳, 支持如下的阈值诊断关节翻修术中感染持续存在: 5 个高倍显微镜下每个视野内 ≥ 5 个 PMN 或 5 个高倍显微镜下每个视野内 ≥ 10 个 PMN^[3,7]。也有文献建议其他的诊断阈值^[8,9], 且冰冻病理切片结果与修改后的 MSIS 诊断标准有良好的相关性^[4]。然而, 关于 PJI 二期翻修假体再植入时冰冻病理切片诊断持续感染的准确性研究甚少。

1999 年, Della Valle 等回顾性分析了 64 例 (33 例女性, 31 例男性) 关节旷置术的 PJI 患者术中 FS 的结果。假体再植入平均间隔时间为旷置术后 19 周, 诊断感染的阈值定为至少 5 个高倍显微镜下每个视野内 10 个 PMN (感染阳性), 5 个高倍显微镜下每个视野内少于 5 个 PMN 定

为感染阴性, 无病例为 5~10 个 PMN。根据病理学检查的惯例, 取显微镜下视野内中性粒细胞浓度最高的区域, 而不是取整个切片的总体平均值。64 例患者中有 2 例 FS 结果为阳性, 但其中 1 例 PS 结果为阴性。其余 62 例 FS 结果为阴性患者中 61 例的 PS 结果也是阴性的。4 例患者最终考虑是感染, 余下 60 例患者培养和病理结果均是阴性。结果总结见表 2-2-9: 敏感性 25%, 特异性 98%, 阳性预测值 50%, 阴性预测值 95%, 诊断准确性 94%。

表 2-2-9 关于初次关节置换术中 FS 计数值的研究结果

文献	病例数	敏感性 (%)	特异性 (%)	PPV (%)	NPV (%)	准确性 (%)
[10]*	64	25	98	50	95	94
[11]**	79	50	94	50	94	90
[13](FS)**	47	56	95	73	97	87
[13](PS)**	47	89	94	80	97	94

注: PPV, 阳性预测值; NPV, 阴性预测值; PS, 石蜡病理切片。

*: 阈值: 至少 5 个高倍显微镜下每个视野内 10 个 PMN; **: 阈值: 至少 3 个高倍显微镜下每个视野内 5 个 PMN。

George 等发表了两篇关于 FS 和 PS 诊断再植入时感染的回顾性研究。第一篇旨在比较 FS 和 MSIS 标准诊断感染的准确性^[11], 然后进一步用 FS 和 MSIS 标准预测再植入术后失败风险^[12]。该研究纳入 79 例 (48 例男性, 31 例女性) 二期翻修的 PJI 患者 (38 例膝, 41 例髌), 其纳入标准为患者的临床资料足够评估 MSIS 标准, 有冰冻病理切片结果且术后至少随访 1 年。所有患者均至少抗生素治疗 6 周后行二期假体再植入, 且再植入术中均取组织做

病理切片和微生物培养。冰冻病理切片诊断感染的阈值定为至少 3 个高倍(400×)显微镜下每个视野内 ≥ 5 个 PMN(基于显微镜下视野内中性粒细胞浓度最高的区域)。值得注意的是这个阈值所需的视野数少于一般推荐数,因此较应用 5 个或 5 个以上高倍镜视野的敏感度高但特异度低。该研究的参考标准仍然是 MSIS 标准,结果显示:敏感性 56%,特异性 94%,阳性预测值 50%,阴性预测值 94%,诊断准确性 90%(表 2-2-9)。

由于类风湿性关节炎可能干扰再植入时血清学和其他指标诊断感染,George 和他的团队也分析了 FS 和 PS 在合并炎性关节炎的患者中诊断再植入时感染的作用^[13]。该研究纳入了 47 例(39 例患者)确诊的炎性关节炎翻修病例,比较 FS 和 PS 的结果,二期再植入时判断感染与否的标准仍然是 MISI 标准。病理阳性的阈值与前面研究报道数值一致:至少 3 个高倍(400×)显微镜下每个视野内 ≥ 5 个 PMN。其敏感性 56%,特异性 95%,阳性预测值 73%,阴性预测值 97%,诊断准确性 87%。120 例标本的 FS 和 PS 结果仅有 4 例是不一致的,4 例均是 PS 阳性而 FS 阴性。最终,PS 有 2 例假阳性、1 例假阴性,而 FS 则是 2 例假阳性和 4 例假阴性。因此,PS 的敏感性 89%,特异性 94%,阳性预测值 80%,阴性预测值 97%,诊断准确性 94%(表 2-2-9)。

尽管报道的结果不同,大多数研究指出关节翻修术中 FS 有良好的阴性预测值(即无中性粒细胞则说明无感染)^[10],但是这种观察结果一定程度上取决于所选取的标本。2010 年 AAOS 发布的指南中明确了 2 个诊断阈值:5 个高倍显微镜下(最高组织浓度)每个视野内 5 个 PMN 或 10 个 PMN^[14]。较低的阈值则会提高诊断敏感度、降低特异度(增加假阳性诊断)^[15]。尽管大多数研究已经证实上述两个阈值的诊断敏感度是相当的,但是有一些研究报道 10 个 PMN 比 5 个 PMN 的诊断特异度稍高^[16]。没有一个诊断试验具有完美的特异度和敏感度,因此在临床实际应用中,一些医生为了尽可能地诊断出 PJI,宁愿稍微降低特异度以最大化敏感度。例如,Kwiecien 等近来报道设定阈值为 3 个以上高倍显微镜下每个视野内 ≥ 5 个 PMN(与 George 等研究描述的阈值一致),其敏感度达 73.7%,特异度为 98.8%^[4]。

如前所述,用于诊断 PJI 存在或不存在的阈值报告,大多取自准备行关节翻修术中的组织标本。已确诊的 PJI 患者通常采用二期翻修术,因此手术和 ALCS 可能会影响诊断感染的常规指标结果,包括血清学指标、关节液 WBC 计数、微生物培养以及病理结果等^[2,17,18]。尽管少许已发表的研究总结了足够的资料来证实 PJI 二期翻修再植入时辨别持续感染的不同诊断阈值的敏感度和特异度,然而本次总结认为,再植入时 FS 的阈值与初次置换报道的阈值相近。需要更多的研究来辅助判断再植入时是否存在

持续感染或感染完全清除,包括特殊染色以及快速分子检测试验等。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65: 1087-1098.
- [2] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008.
- [3] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, Spanghl M, Watters WC, 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K. The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Guideline and evidence report adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJGuideline.pdf>. 2010.
- [4] Kwiecien G, George J, Klika AK, Zhang Y, Bauer TW, Rueda CA. Intraoperative frozen section histology: matched for Musculoskeletal Infection Society Criteria. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 223-227.
- [5] Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 221-240.
- [6] Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982; 175-183.
- [7] Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94: 1700-1711.
- [8] Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, Crook D, Smith PM. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77: 28-33.
- [9] Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology.* 2009; 54: 847-853.
- [10] Della Valle CJ, Bogner E, Desai P, Lonner JH, Adler E, Zuckerman JD, Di Cesare PE. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 684-689.
- [11] George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, Higuera CA. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3.
- [12] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994.
- [13] George J, Zhang Y, Jawad M, Faour M, Klika AK, Bauer TW, Higuera CA. Diagnostic utility of histological analysis for detecting ongoing infection during two-stage revision arthroplasty in patients with inflammatory arthritis. *J Arthroplasty.* 2017.
- [14] Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, DiCesare PE, Evans RP, Segreti J, Spanghl M, Watters WC, 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K, American Academy of Orthopaedic S. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 1355-1357.
- [15] Kanner WA, Saleh KJ, Frierson HF, Jr. Reassessment of the usefulness of frozen section analysis for hip and knee joint revisions. *American journal of clinical pathology.* 2008; 130: 363-368.
- [16] Zhao X, Guo C, Zhao GS, Lin T, Shi ZL, Yan SG. Ten versus five polymorphonuclear leukocytes as threshold in frozen section tests for periprosthetic infection: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 913-917.
- [17] Della Valle CJ. CORR Insights((R)): Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626.
- [18] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87-91.

问题 8: TB 引起的 PJI 患者再植入术前是否需要停用 2 周抗生素?

建议: 没有证据支持(假体)再植入术前需停用 2 周抗生素。TB 引起的 PJI 患者不需要停用 2 周抗生素。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 88%; 反对: 6%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

TB 引起的 PJI 并不多见, 且没有明确的标准化处理方法^[1,2]。原因是由于结核感染不但少见, 而且诊断困难^[3]。报道此类感染的文献不多, 且大多为个案报道^[2,4-14]。McCullough 等^[14]首次报道了 TB 引起的 PJI, 他们推测本例感染的病因是由潜伏性结核重新激活引起的菌血症。尽管目前还不能给出正式和标准化的治疗意见, 但该病例报告和其他报道均表明, 经过手术和药物治疗, 感染是可以控制的。

值得注意的是, 在大多数文献中, 抗结核化疗以及伴或不伴假体取出的手术治疗是主要关注点。其中, 手术治疗是有争议的, 有时并不采取这种方法^[9]。抗结核化疗方法类似于关节外结核的治疗。相关系统综述仅有 1 篇, 共纳入 15 例患者。所有患者在确诊后接受 2~4 种抗结核化疗药物, 包括利福平、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺。治疗至少持续 6 个月(6~24 个月)^[7]。33%(5/15)的患者接受了保留假体清创手术; 20%(3/15)的患者接受了二期翻修。抗结核化疗在假体再植入时仍继续进行^[10,11]。根据最新一项包含 66 例患者的文献报道, 抗结核化疗药物治疗时间为 4~39 个月, 药物种类和数量也不尽相同^[13]。然而, 56.1%(37/66)的患者接受了至少 12 个月的治疗。手术治疗包括单纯清创(17%, 11/66)、清创并更换聚乙烯衬垫(8%, 5/66)、二期翻修(23%, 15/66)以及取出假体后关节融合术(33%, 22/66)。

抗结核化疗和手术干预似乎是治疗 TB 引起的 PJI 的必要手段。理想的抗生素疗程尚不清楚, 但多数认为治疗时长应至少 4 个月。此外, 确保结核 PJI 患者无关节外结核病灶至关重要。鉴于结核 PJI 是一种慢性感染状态, 我

们认为任何确保结核感染控制或根除的策略都应尝试。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审核)

翁习生·交叉审核)

参考文献:

- [1] Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clinical Infectious Diseases*; An official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001; 33 Suppl 2: S94-S106. doi: 10.1086/321863.
- [2] Wang SX, Yang CJ, Chen YC, Lay CJ, Tsai CC. Septic arthritis caused by *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus* in a prosthetic knee joint: case report and review of literature. *Inte Med* (Tokyo, Japan). 2011; 50: 2227-2232.
- [3] Luckhaupt H, Ahrens A. [Anaerobic infections in the head and neck area. Current status of knowledge]. *HNO*. 1993; 41: 222-229.
- [4] Khater FJ, Samnani IQ, Mehta JB, Moorman JP, Myers JW. Prosthetic joint infection by *Mycobacterium tuberculosis*; an unusual case report with literature review. *South Med J*. 2007; 100: 66-69. doi: 10.1097/01.smj.0000232972.50186.4c.
- [5] Tokumoto JI, Follansbee SE, Jacobs RA. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium tuberculosis*; report of three cases. *Clinical Infectious Diseases*; an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1995; 21: 134-136.
- [6] Klein GR, Jacquette GM. Prosthetic knee infection in the young immigrant patient — do not forget tuberculosis! *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1414.e1-e4. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.020.
- [7] Kim SJ, Kim JH. Late onset *Mycobacterium tuberculosis* infection after total knee arthroplasty; a systematic review and pooled analysis. *Scand J Infect Dis*. 2013; 45: 907-914.
- [8] Akgün U, Erol B, Cimsit C, Karahan M. [Tuberculosis of the knee joint; a case report]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008; 42: 214-218.
- [9] Neogi DS, Kumar A, Yadav CS, Singh S. Delayed periprosthetic tuberculosis after total knee replacement; is conservative treatment possible? *Acta Orthop Belg*. 2009; 75: 136-140.
- [10] Wang PH, Shih KS, Tsai CC, Wang HC. Pulmonary tuberculosis with delayed tuberculosis infection of total knee arthroplasty. *J Formos Med Assoc*. 2007 Jan; 106: 82-85.
- [11] Marmor M, Parnes N, Dekel S. Tuberculosis infection complicating total knee arthroplasty; report of 3 cases and review of the literature. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 397-400.
- [12] Wolfgang GL. Tuberculosis joint infection following total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1985; 162-166.
- [13] Veloci S, Mencarini J, Lagi F, Beltrami G, Campanacci DA, Bartoloni A, et al. Tubercular prosthetic joint infection: two case reports and literature review. *Infection*. 2018; 46: 55-68. doi: 10.1007/s15010-017-1085-1.
- [14] McCullough CJ. Tuberculosis as a late complication of total hip replacement. *Acta Orthop Scand*. 1977; 48: 508-150.

3 病原菌因素

Henk Scheper, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Juliana Matos, Arana Stanis Schmalztz, Julia Herkenhoff Carijo

问题 1: 致病微生物的毒力(高毒力或低毒力)会影响急性血源性感染或慢性 PJI 的治疗结果吗?

建议: 目前没有证据显示致病微生物的毒力(高毒力或低毒力)会影响急性血源性感染或慢性 PJI 的治疗结果。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 69%;反对: 27%;弃权: 4%。绝对多数,弱共识。

阐释

病原微生物引起疾病的能力称为病原性。病原微生物造成感染的程度取决于其毒力。许多因素决定了病原菌的毒力,包括细菌荚膜、黏附蛋白、降解酶、毒素及宿主免疫逃脱机制(如侵入细胞并存活或产生生物膜)。另外,宿主对感染的敏感性还取决于其自身免疫状态及异物的刺激^[1]。病原菌毒力的类型往往体现在疾病的临床表现上。一般来说,高毒力的微生物往往会造成急性感染(例如金黄色葡萄球菌、链球菌、革兰阴性杆菌)^[2]。相反,低毒力的致病菌往往会造成慢性感染(例如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和其他凝固酶阴性的葡萄球菌)^[2]。然而,病原菌的全部毒力是否能够表达出来,以及表达的程度,很大程度上是取决于特定的生物环境的影响^[3]。基于以上原因,我们将从两方面解释该问题:① 我们评估了不同病原菌的不同毒力是否会影响感染治疗效果(经典的高毒力病原菌与低毒力病原菌相对比)。② 同一种菌属内不同毒力的表达程度是否会影响感染治疗效果。

不同病原菌的不同毒力及其与治疗效果的关系

我们运用 PubMed 数据库对晚期急性/血源性 PJI 及慢性 PJI 治疗效果的相关文献进行检索。我们根据所有相关文献的结论进行筛选,并且对每篇文章的参考文献也进行相关筛选。所有相关文章的患者数量及治疗成功率总结于表 2-3-1^[4-19]。对于晚期急性感染,我们纳入了 16 篇相关文献。在 948 例患者中,DAIR 成功率为 56%(35%~94%)。对于慢性 PJI,我们纳入了 1 篇 meta 分析(含 62 篇研究)及此后发表的 6 篇相关文章(表 2-3-2)^[19-25]。在 4 570 例慢性感染患者中,一期或二期翻修的治疗成功率达 90%(87%~100%)。

表 2-3-1 DAIR 治疗晚期急性/血源性 PJI

作者(年)	病例数	成功率(%)	备注
Wouthuyzen-Bakker (2018) ^[26]	340	55	未发表的数据
Lora-Tamayo (2017) ^[7]	242	59	仅包含链球菌
Akgün (2017) ^[8]	16	69	仅包含链球菌
Tande (2016) ^[9]	35	74	仅包含金黄色葡萄球菌导致的菌血症,2 年生生存率 62%
He (2016) ^[10]	11	82	
Koh (2015) ^[11]	20	55	
Holmberg (2015) ^[13]	12	75	
Puhto (2015) ^[12]	35	46	
Koningsberg (2014) ^[5]	42	76	
Geurts (2013) ^[14]	6	83	
Lora-Tamayo (2013) ^[15]	52	35	仅包含葡萄球菌
Kuiper (2013) ^[4]	32	59	
Rodriguez (2010) ^[16]	50	48	
Byren (2009) ^[6]	12	83	仅包含髋关节
Giulieri (2004) ^[17]	27	78	
Everts (2004) ^[18]	16	94	仅包含链球菌,仅 1 例病例得到真正的微生物学上的治愈
共计	948	56	

表 2-3-2 一期或二期翻修治疗慢性 PJI

作者(年)	病例数	成功率(%)	备注
Beswick (2014) ^[19]	4,197	90	纳入一期或二期翻修的 62 项研究所进行的 meta 分析。包含 1 225 例一期翻修病例的 11 项研究的亚组分析提示:成功率 91.4%
Singer (2012) ^[21]	63	95	仅包含感染 TKA 的一期翻修
Jenny (2013) ^[22]	47	87	仅包含感染 TKA 的一期翻修
Haddad (2015) ^[23]	28	100	仅包含感染 TKA 的一期翻修
Tibrewal (2014) ^[24]	50	98	仅包含感染 TKA 的一期翻修
Zahar (2016) ^[20]	70	93	仅包含感染 TKA 的一期翻修
Gooding (2011) ^[25]	115	88	感染 TKA 的二期翻修
共计	4 570	90	

急性和慢性 PJI 的治疗效果受很多因素的影响,两者之间最大的不同在于手术策略不同,即分别为不更换假体和更换假体。由于治疗方法的多样性,很难判断急性感染较低的治疗成功率是否与病原菌毒力相关。几乎没有相关研究比较同一种治疗方式下高毒力病原菌与低毒力病原菌的疗效。Fink 等学者分析了接受 DAIR 的 39 例早期感染患者及 28 例急性血源性感染患者的临床资料,对其随访最少 2 年以报道 DAIR 的感染控制率^[27]。在治疗结果上,高毒力的致病菌(如金黄色葡萄球菌、链球菌、粪肠球菌、革兰阴性杆菌)与低毒力的致病菌(如 CNS,厌氧菌如痤疮丙酸杆菌)之间没有差异^[27]。

其他的学者还对比了金黄色葡萄球菌与 CNS 所致的 PJI 的疗效。一项研究回顾性分析了运用抗生素压制治疗慢性 PJI 的疗效^[28],而另外一篇研究对比了运用一期或二期翻修治疗金黄色葡萄球菌与 CNS 所致 PJI 的疗效^[29]。该研究还报道了运用 DAIR 急性血源性感染和早期 PJI,以及运用不同手术策略治疗膝关节慢性 PJI 的疗效。这些研究在最少 3~24 个月的随访中均未发现两种病原菌在治疗成功率上有任何差异^[4,5,13-16]。有些学者甚至报道了 CNS 所致的感染反而获得了更低的治疗成功率^[4]。这些研究结果提示病原菌毒力高低并不是影响治疗成功率的风险因素。

一些观察性的研究指出由于金黄色葡萄球菌属更容易形成生物膜,其被认为与感染的持续和复发相关^[30-32]。其他的研究提示在接受 DAIR 的患者中,金黄色葡萄球菌所致的感染往往比其他病原菌治疗结果更差^[5,6,33,34],二期

翻修的结果也与其相似^[35]。然而,其他的研究在金黄色葡萄球菌感染的治疗结果上并没有发现任何显著差异^[36-38]。

同一菌属内病原菌的不同毒力及其与治疗结果上的关系

生物环境在病原菌毒力因素的表达中具有重要作用^[3]。例如,有研究指出金黄色葡萄球菌生存环境中镁的含量决定了一些特定毒力基因表达的上调及下调^[15]。该项研究在鼠类上证实毒力最终表型的不同,与不同的感染程度相关^[15]。另外,还有很多争论关于金黄色葡萄球菌中的哪种毒力因素是造成骨髓炎时严重感染的原因^[4,14,16]。虽然有研究报道了引起骨与关节感染的细菌菌株及毒力因素,但是几乎没有研究评估这些毒力因素的有无是否真的会对治疗结果有影响^[6,17,18]。

经过文献检索,我们筛选出 3 篇研究同一菌属内毒力因素与临床结果关系的文章^[4,15,16]。Tande 等研究了由金黄色葡萄球菌变异菌株所致 PJI 的临床效果。这种突变体与细胞内生存及生物膜的形成密切相关^[28]。尽管大家普遍认为这种突变表型是感染持续存在及复发的关键因素,但由具有该表型的金黄色葡萄球菌所致的感染与普通金黄色葡萄球菌相比($P=0.51$),其治疗失败率分别 23.7% 和 30.7% ($HR 0.78, CI 0.36\sim 1.69$)^[28]。Post 等第二个研究通过对 104 例骨科内植物相关感染患者的分析,明确了表皮葡萄球菌属生物膜的形成与临床疗效的关系^[39]。对于生物膜形成能力较弱的病原菌所致的感染,其治愈率为 82%,然而对于生物膜形成能力较强的病原菌所致的感染,其治愈率为 66.7%^[39],但是这些差异并没有统计学意义。多数生物膜形成能力较强的病原菌被发现均带有 *icaA* 基因(与生物膜形成相关的细胞内黏附蛋白基因),但是否具有该基因与临床疗效并不相关^[39]。相反,携带 *bhp* 基因(在细胞壁上的生物膜相关基因)与临床治疗失败相关,但是仅在下肢感染的病例种会有上述相关性($P=0.023$)^[39]。Morgenstern 等设计了一个相似的试验,然而他们发现表皮葡萄球菌生物膜形成能力与治愈率之间并没有统计学上的相关性($P=0.076$)^[40]。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? Clin Microbiol Rev. 2013; 26: 185-230. doi: 10.1128/CMR.00059-12.
- [2] Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten M-A, Desplaces N, et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. J Infect. 2018; 76: 328-334. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.016.
- [3] Cheung AL, Bayer AS, Zhang G, Gresham H, Xiong Y-Q. Regulation of virulence determinants in vitro and in vivo in *Staphylococcus aureus*. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 40: 1-9.
- [4] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. Acta Orthop. 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [5] Konigsberg BS, Della Valle CJ, Ting NT, Qiu F, Sporer SM. Acute hematogenous infection following total hip and knee arthroplasty. J

- Arthroplasty. 2014; 29: 469–472. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.021.
- [6] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1264–1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [7] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention; the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 1742–1752. doi: 10.1093/cid/cix227.
- [8] Akgün D, Trampuz A, Perka C, Renz N. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection; results from a seven-year retrospective cohort study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 653–659. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0851.R1.
- [9] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med.* 2016; 129: 221.e11–20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.
- [10] He R, Yang L, Guo L, Chen H, Zhang Y, Jiang DM. Management of acute hematogenous infection following total knee arthroplasty: a case series of 11 patients. *Orthop Surg.* 2016; 8: 475–482. doi: 10.1111/os.12297.
- [11] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 847–855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [12] Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015; 39: 1785–1791. doi: 10.1007/s00264-015-2819-2.
- [13] Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015; 86: 457–462. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756.
- [14] Geurts JAP, Janssen DMC, Kessels AGH, Walenkamp GHM. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop.* 2013; 84: 509–516. doi: 10.3109/17453674.2013.858288.
- [15] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Exxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182–194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [16] Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection; prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1789–1795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
- [17] Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004; 32: 222–228. doi: 10.1007/s15010-004-4020-1.
- [18] Everts RJ, Chambers ST, Murdoch DR, Rothwell AG, McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J Surg.* 2004; 74: 210–214. doi: 10.1111/j.1445-2197.2004.02942.x.
- [19] Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, Goberman-Hill R, Lovering A, Blom AW. What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Med.* 2012; 10: 18. doi: 10.1186/1741-7015-10-18.
- [20] Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA. Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 81–87. doi: 10.1007/s11999-015-4408-5.
- [21] Singer J, Merz A, Frommelt L, Fink B. High rate of infection control with one-stage revision of septic knee prostheses excluding MRSA and MRSE. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 1461–1471. doi: 10.1007/s11999-011-2174-6.
- [22] Jenny JY, Barbe B, Gaudias J, Boeri C, Argenson JN. High infection control rate and function after routine one-stage exchange for chronically infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 238–243. doi: 10.1007/s11999-012-2480-7.
- [23] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 8–14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8.
- [24] Tibrewal S, Malagelada F, Jeyaseelan L, Posch F, Scott G. Single-stage revision for the infected total knee replacement: results from a single centre. *Bone Jt J.* 2014; 96-B: 759–764. doi: 10.1302/0301-620X.96B6.33086.
- [25] Gooding CR, Masri BA, Duncan CP, Greidanus NV, Garbus DS. Durable infection control and function with the PROSTALAC spacer in two-stage revision for infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 985–993. doi: 10.1007/s11999-010-1579-y.
- [26] Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection: a systematic review. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 2765–2774. doi: 10.1128/JCM.00640-17.
- [27] Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A Standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1255–1261. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.011.
- [28] Tande AJ, Osmon DR, Greenwood-Quaintance KE, Mabry TM, Hanssen AD, Patel R. Clinical characteristics and outcomes of prosthetic joint infection caused by small colony variant staphylococci. *MBio.* 2014; 5: e01910–01914. doi: 10.1128/mBio.01910-14.
- [29] García-Betancur J-C, Goñi-Moreno A, Horger T, Schott M, Sharan M, Eikmeier J, et al. Cell differentiation defines acute and chronic infection cell types in *Staphylococcus aureus*. *ELife* 2017; 6. doi: 10.7554/eLife.28023.
- [30] Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreño S, Gil-Guillen V, Lopez-Prats FA. Debridement with prosthesis retention and antibiotherapy vs. two-stage revision for periprosthetic knee infection within 3 months after arthroplasty: a case-control study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 851.e11–17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.028.
- [31] Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, et al. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop.* 2015; 39: 397–401. doi: 10.1007/s00264-014-2510-z.
- [32] Zürcher-Pfund L, Uçkay I, Legout L, Gamulin A, Vaudaux P, Peter R. Pathogen-driven decision for implant retention in the management of infected total knee prostheses. *Int Orthop.* 2013; 37: 1471–1475. doi: 10.1007/s00264-013-1923-4.
- [33] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Sakellariou VI, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop.* 2015; 39: 1203–9. doi: 10.1007/s00264-015-2753-3.
- [34] Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard JL, Chaplain JM, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Med Mal Infect* 2016; 46: 39–43. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.007.
- [35] Kaminski A, Citak M, Schildhauer TA, Fehmer T. Success rates for initial eradication of peri-prosthetic knee infection treated with a two-stage procedure. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2014; 16: 11–16. doi: 10.5604/15093492.1097485.
- [36] Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection — an 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2248–2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066.
- [37] Cobo J, Lora-Tamayo J, Euba G, Jover-Sáenz A, Palomino J, del Toro MD, et al. Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76: 93–98. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.019.
- [38] Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 83. doi: 10.1186/s12879-016-1420-7.
- [39] Post V, Harris LG, Morgenstern M, Mageiros L, Hitchings MD, Méric G, et al. Comparative genomics study of *Staphylococcus epidermidis* isolates from orthopedic-device-related infections correlated with patient outcome. *J Clin Microbiol.* 2017; 55: 3089–3103. doi: 10.1128/JCM.00881-17.
- [40] Morgenstern M, Post V, Erichsen C, Hungerer S, Bühren V, Militz M, et al. Biofilm formation increases treatment failure in *Staphylococcus epidermidis* device-related osteomyelitis of the lower extremity in human patients. *J Orthop Res.* 2016; 34: 1905–1913. doi: 10.1002/jor.23218.

Timothy A. Tan, Igor Shubnyakov

问题 2: 单一病原菌与多重病原菌所致的 PJI, 在治疗结果上有差异吗?

建议: 对于保留假体的清创及二期翻修, 多重病原菌所致 PJI 的治疗结果不如单一病原菌。

证据等级：中等。

代表投票：同意：97%；反对：3%；弃权：0。全体一致，一致共识。

阐释

多重病原菌所致的 PJI 并不少见,据报道其发生率为 6%~37%^[1-4]。虽然金黄色葡萄球菌常常是这种感染的病原菌之一,但毒力更高的病原菌,如肠球菌属、革兰阴性杆菌、MRSA 及厌氧菌在多重病原菌所致的 PJI 中更加常见^[5]。尽管多重病原菌所致的 PJI 发生率并不低,但针对其治疗效果,与单一病原菌相比的文献很少。

相关文献证实了多重病原菌所致 PJI 的治疗效果不如单一病原菌。Tan 等报道了多重病原菌所致 PJI 与单一病原菌相比有更高的失败率(50.5% vs. 31.5%),此外该种感染的截肢率(OR 3.80, 95%CI 1.34~10.80)、关节融合率(OR 11.06, 95%CI 1.27~96.00)及病死率(OR 7.88, 95%CI 1.60~38.67)均高于单一病原菌所致的 PJI^[6]。同样, Wimmer 等报道了 77 例多重菌感染,其 2 年的感染控制率为 67.6%,而单一病原菌所致感染的感染控制率为 87.5%^[7]。另外, Marculescu 等证实多重菌感染的 2 年累积成功率为 63.8%(95%CI 43.8%~80.5%),单一病原菌所致感染的累积成功率为 72.8%(95%CI 63%~80.9%)。然而,该差异并没有统计学意义。

无论何种外科治疗方案,多重病原菌所致 PJI 的治疗效果均不理想。Tan 等报道二期翻修治疗多重菌感染,术后 2 年、5 年、10 年的感染控制率分别为 55.4%、49.3% 及 49.3%。保留假体的清创术治疗多重菌感染,术后 2 年、5 年、10 年的感染控制率分别为 43.2%、43.2% 及 38.4%^[6]。虽然两种治疗方案的疗效没有统计学差异,但可以看出二期翻修似乎有更高的治疗成功率($P = 0.164$)。在 Marculescu 等研究中,二期翻修治疗多重菌感染的 2 年感染控制率为 77.7%,而治疗单一致病菌所致感染的 2 年控制率为 83.9%;保留假体清创术治疗多重菌感染的 2 年感染控制率为 52.7%,而治疗单一致病菌所致感染的 2 年控制率为 54%。治疗单一致病菌所致感染的成功率更高,但相同的治疗方案下,与多重菌感染相比没有统计学差异($P = 0.24$ 及 $P = 0.64$)^[5]。Bozhkova 等也报道了二期翻修中第一阶段治疗后单一病原菌所致感染的治疗成功率为 74.8%($n = 101$),而多重菌感染的治疗成功率为 27.8%($n = 15$)($P < 0.0001$)^[8]。而且,他们发现在多重菌感染中革兰阴性菌与治疗失败有关,在感染复发的患者中,由革兰阴性菌引起的多重菌感染占 61.5%,而在感染控制的患者中仅占 26.7%($P = 0.03$)。根据 Tornero 等报道,清创保留假体在多重菌感染的治疗中具有较高的失败率(59.3% vs. 40.7%, $P = 0.036$)^[9]。仅有一篇研究报道了在治疗成功率上,多重菌感染与单一病原菌所致 PJI 无显

著差异^[10]。然而,样本量不足(仅 15 例)及病原菌毒力(痤疮丙酸杆菌及 CNS 包含其中)可能是上述结果的原因。

导致治疗多重病原菌所致 PJI 失败率增加的原因有多种,其中一个原因是多重病原菌感染往往伴有窦道及软组织缺损^[5,6];另一个原因是多重病原菌感染往往由难治的病原菌引起,如肠球菌和革兰阴性杆菌^[5,6,11],这些病原菌所致的感染往往治疗结果更差^[12,13]。另外,一些研究证实患有多重病原菌感染的患者与患有单一病原菌感染的患者相比,本身合并症更多且年龄更大^[5,6],这些都是影响感染控制率的重要因素。

(曹力·译 陈继营·审核)

参考文献:

- [1] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [2] Holleyman et al. Holleyman RJ, Baker PN, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3080-3087.
- [3] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007; 55: 1-7. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007.
- [4] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2386-2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [5] Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1397-1404. doi: 10.1007/s11999-008-0230-7.
- [6] Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial periprosthetic joint infections: outcome of treatment and identification of risk factors. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 2082-2088. doi: 10.2106/JBJS.15.01450.
- [7] Wimmer MD, Friedrich MJ, Randau TM, Ploeger MM, Schmolders J, Strauss AA, et al. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up \geq two years. *Int Orthop.* 2016; 40: 1367-1373. doi: 10.1007/s00264-015-2871-y.
- [8] Bozhkova S, Tikhilov R, Labutin D, Denisov A, Shubnyakov I, Razorenov V, et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol.* 2016; 17: 369-376. doi: 10.1007/s10195-016-0417-8.
- [9] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Mensa J, Soriano A. Prosthetic joint infections due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible staphylococci treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26: 353-359.
- [10] Figa R, Muñetón D, Gómez L, Matamala A, Lung M, Cuchi E, et al. Periprosthetic joint infection by *Propionibacterium* acnes: clinical differences between monomicrobial versus polymicrobial infection. *Anaerobe.* 2017; 44: 143-149. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.03.008.
- [11] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2386-2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [12] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg.* 2017; 13: 224-231. doi: 10.1007/s11420-017-9550-z.
- [13] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 933-947. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017.

问题 3: 引起髌关节 SSI/PJI 的病原菌类型是否和引起膝关节 SSI/PJI 的病原菌类型有差异?

建议: 有限的证据提示引起髌关节 SSI/PJI 的病原菌类型和引起膝关节 SSI/PJI 的病原菌类型有差异。少量的研究指出在膝关节 PJI 中链球菌和培养阴性致病菌的发生率在不断增加。然而,金黄色葡萄球菌、肠球菌、假单胞菌可能在髌关节 PJI 中更加常见。将来需要进一步针对身体相应部位的菌群进行研究,因为它或许可以指导抗生素的选择。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 4%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

一些研究已经调查了在骨科手术后引起 SSI 和 PJI 的生物体的分布, 结果各不相同。葡萄球菌属是 PJI 中最常见的病原菌。根据最近的文献, 这些病原体是感染的主要来源可占比高达 72%^[5-8]。细菌耐药已经成为一个重要问题, 某些研究报道高达 27% 的 PJI 是由耐甲氧西林的致病菌引起的^[9,10]。耐药性的发生率似乎也在上升^[11]。

已发表的文献描述了金黄色葡萄球菌是人工关节置换术后 PJI 的首要原因^[7,12,13]。一项为期 14 年的研究评估了 1998~2011 年二期翻修术后 PJI 的微生物学特征, 发现 MRSA、痤疮丙酸杆菌和草绿色链球菌的感染率在增加, 而革兰阴性菌、革兰阳性菌或真菌的感染率没有变化^[14]。另一项研究调查了在 TKA 后被诊断为 PJI 的 121 名患者, 发现 1994~2008 年期间 CNS 患病率增加, 而金黄色葡萄球菌似乎减少^[15]。Uçkay 等进行的另一项研究, 评估了 13 年内 CNS 所致骨科感染的耐药性, 并未发现其甲氧西林耐药率有任何变化^[16]。

Aggarwal 等在比较美国 Rothman 研究所的 772 例 PJI 病例和欧洲汉堡城 HELIOS ENDO - Klinik 的 898 例病例时, 鉴定出了两种不同的致病菌^[12]。欧洲汉堡城 HELIOS ENDO - Klinik 中的金黄色葡萄球菌感染率较低 (13.0% vs. 31.0%), 但 CNS PJI 高于美国 (39.3% vs. 20.2%)。美国 Rothman 研究所的 MRSA 发病率也明显较高 (48.1% vs. 12.8%; $P < 0.0001$)。然而, 针对 PJI 的耐药率是否增加, 似乎有相互矛盾的证据^[11]。

PJI 在 TKA 与 THA 的发生率分别估计为 1%~3% 和 0.3%~2%^[12-14]。虽然一些研究已经评估了关节置换术后引起 PJI 的生物学特征, 但几乎没有文章报道髌关节和膝关节置换术之间在致病菌种类上有任何显著差异。

Pulido 等指出, 接受 TKA 患者的 PJI 发生率 (1.1%; 4 185 例中的 48 例) 比 THA (0.3%; 5 060 中 15 例; $P < 0.0001$) 更高^[13]。一项为期 14 年 (1998~2011 年) 的研究发现, 关节置换术后 MRSA、草绿色链球菌和痤疮丙酸杆菌引起的 PJI 发生率呈线性增加。然而, 他们发现在 TKA 和 THA 中引起 PJI 的微生物之间没有差异 ($P > 0.05$)^[14]。在大部分 THA 中发现了肠球菌 (68%), 但进行 Bonferroni 校正后, THA 和 TKA 之间的这种差异被认为

不具有统计学意义^[14]。

在一项大型多中心研究中, 评估了两个不同学术中心引起 PJI 的生物学分布特征, 发现与髌关节相比, 膝关节在其中一个中心有更多培养阴性的 PJI。然而, 在比较髌关节和膝关节时, 生物学分布特征没有其他显著差异^[12]。德拉戈等评估了 2013~2015 年诊断为 PJI 的 429 名患者的生物学分布特征和抗生素敏感性, 其中包括 229 例膝关节和 200 例髌关节 PJI。同样, 作者发现髌关节和膝关节之间的致病菌种类没有差异。葡萄球菌仍是导致髌关节和膝关节 PJI 的主要致病菌, 其次是肠杆菌科和痤疮丙酸杆菌。然而, 膝关节耐甲氧西林 CNS 感染的发生率是髌关节的 2 倍。与髌关节相比, 在膝关节置换术后感染的患者中也观察到致病菌对糖肽类和氟喹诺酮类抗生素的耐药性增加^[17]。未来的研究应该旨在进一步探究被诊断为 PJI 和 SSI 的髌关节和膝关节之间微生物学分布及耐药性的潜在差异。

Groff 等最近在 17 年的时间范围内分析了 1 214 例 PJI 病例 (501 髌和 713 膝), 发现髌关节和膝关节 PJI 致病菌存在显著差异。在 TKA 中发现链球菌属 (OR 1.82, 95%CI 1.23~2.67) 和培养阴性 PJI (OR 1.53, 95%CI 1.12~2.09) 的发生率较 THA 高。相反, 假单胞菌 (OR 2.123, 95%CI 1.04~4.34)、肠球菌 (OR 1.72, 95%CI 1.03~2.86)、耐药菌种 (OR 1.64, 95%CI 1.19~2.25)、金黄色葡萄球菌 (OR 1.40, 95%CI 1.11~1.77) 和革兰阳性 (OR 1.37, 95%CI 1.05~1.78) 微生物在髌关节更为普遍。该研究作者指出导致髌关节 PJI 的致病菌多为泌尿生殖系统相关病原菌, 可能因为切口与会阴区褶皱和腹股沟区域接近。

尽管大多数研究尚未证实髌关节和膝关节之间的生物学分布特征存在显著差异, 但有些研究发现, 与单侧 TKA 相比, 双侧 TKA 后感染病原菌的细菌毒力、培养阴性率、泌尿生殖系统和粪便细菌以及 PJI 的总体发生率存在差异^[12-14,17]。进一步描绘这些解剖部位的生物学特征的差异是非常重要的, 以便建立合理的方案并相应地选择抗生素, 这可以说明致病菌群的潜在差异并减轻 SSI/PJI 的风险。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Bori G, Navarro G, Morata L, Fernández-Valencia JA, Soriano A, Gallart X. Preliminary results after changing from two-stage to one-stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 527-532. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.033.
- [2] George DA, Logoluso N, Castellini G, Gianola S, Scarponi S, Haddad FS, et al. Does cemented or cementless single-stage exchange arthroplasty of chronic periprosthetic hip infections provide similar infection rates to a two-stage? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 553. doi: 10.1186/s12879-016-1869-4.
- [3] Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2730-2736. doi: 10.1007/s11999-012-2358-8.
- [4] Sheehan E, McKenna J, Mulhall KJ, Marks P, McCormack D. Adhesion of *Staphylococcus* to orthopaedic metals, an in vivo study. *J Orthop Res*. 2004; 22: 39-43. doi: 10.1016/s0736-0266(03)00152-9.
- [5] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect*. 2007; 55: 1-7. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007.
- [6] Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Dechan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3080-3087. doi: 10.1007/s00167-015-3539-2.
- [7] Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital; a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 943-948. doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17150.
- [8] Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-based implant infections in orthopaedics. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 830: 29-46. doi: 10.1007/978-3-319-11038-7_2.
- [9] Teterycz D, Ferry T, Lew D, Stern R, Assal M, Hoffmeyer P, et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e913-e918. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.014.
- [10] Ravi S, Zhu M, Luey C, Young SW. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J Surg*. 2016; 86: 1014-1018. doi: 10.1111/ans.13720.
- [11] Joshy S, Gogi N, Thomas B, Mahale A, Singh BK. Delayed onset of deep infection after total knee arthroplasty: comparison based on the infecting organism. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2007; 15: 154-158. doi: 10.1177/230949900701500205.
- [12] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014; 27: 399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102.
- [13] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 1710-1715. doi: 10.1007/s11999-008-0209-4.
- [14] Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysée KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 877-882. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.053.
- [15] Nickinson RSJ, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2010; 34: 505-510. doi: 10.1007/s00264-009-0797-y.
- [16] Uçkay I, Harbarth S, Ferry T, Lübbcke A, Emonet S, Hoffmeyer P, et al. Meticillin resistance in orthopaedic coagulase-negative staphylococcal infections. *J Hosp Infect*. 2011; 79: 248-253. doi: 10.1016/j.jhin.2011.06.014.
- [17] Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and antibiotic resistance of late prosthetic knee and hip infections. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2496-2500. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005.

Paul M. Courtney, Nemandra A. Sandiford, Daniel Kendoff

问题 4: 不同国家导致 PJI 的病原学特征是否存在差异?

建议: 是的,在世界不同国家和地区引起 PJI 的病原学特征存在差异。与欧洲相比,美国和澳大利亚的 MRSA 引起的 PJI 发病率似乎更高。

证据等级: 中等。

专家投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

在过去几年中,预防 PJI 发生的综合策略变得更加重要。根据 2013 年 ICM 关于 PJI 的一项建议,应将单次或 24 小时剂量头孢菌素作为外科预防性抗生素使用策略。但是,所选抗生素(预防性和治疗性)应当要覆盖最常见的病原菌,这些病原体可能在区域、国家和国际上有所不同(并且可能受到其他因素的影响),而不仅仅是根据经验进行使用。

迄今为止,一些学者已经通过单中心或多中心研究描述了导致 PJI 的细菌发病率。然而,相对较少的研究将国家或世界区域之间引起 PJI 的生物谱进行比较。

一项比较美国 Rothman 研究所和欧洲 HELIOS ENDO-Klinik PJI 致病菌概况的研究发现,美国 MRSA 病原体的百分比明显高于欧洲^[1]。此外,在本研究的美国患者中,发现毒力更强的病原菌的发生率更高。Stefansdottir 等和 Phillips 等在他们的研究中也发现,在

欧洲各大关节登记中心(英国和瑞典),与葡萄球菌相比,CNS 和链球菌病原体的发生率更高^[2,3]。

Peel 等^[4]研究表明,与美国、瑞典、英国等其他报道的研究和地理区域相比,澳大利亚 PJI 中致病菌的细菌谱存在显著差异。特别是,与之前的欧洲和美国的报道相比,多重菌感染的比率(36% vs. 14%)和 MRSA 的检出率(超过所有病例的 40%)显示出明显差异。

Pakroo 等^[5]报道了在英国三级转诊中心就诊的患者中,引起脊柱感染的病原菌具有的类似地理区域变化。引起皮肤和软组织感染的细菌的流行病学和抗生素敏感性,在 MRSA、MSSA 和 CNS 之间确实显示出了随地理区域(如美国、德国、意大利和西班牙)变化而改变的特点^[6]。虽然这些主要与一般皮肤感染有关的结果不能轻易用于 PJI,但人们普遍认为这种局部感染(在手术时或手术后)随后可能导致 PJI。

此外,有研究表明,在美国,社区获得性软组织 MRSA 感染的发生率远高于欧洲^[7]。在美国,大部分软组织感染

是由社区获得性 MRSA 引起的;而在欧洲,社区获得性 MRSA 皮肤感染率仅占伤口感染的 1%~3%^[8]。

由于地域性差异,Anthony 等^[9]还发现了 TKA 和 THA 中 SSI 的季节性差异,夏季 TKA 或 THA 患者 SSI 的季节性增加率分别为 19%~30%,这提示地域温度条件可能影响 PJI 的发病率和病原菌。这些数据是从美国国家数据库中提取的。

来自几个多中心、回顾性研究的数据表明,引起 PJI 的微生物因国家或地区不同而异。越来越多的 PJI 是由毒力更强、耐药性更强的致病菌引起的,如美国及澳大利亚的 MRSA。由于缺乏大型前瞻性研究的文献,我们仅能给出一个中等的建议。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection; pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014; 27: 399-406. doi: 10.1055/s-0033-1364102.
- [2] Stefánsdóttir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 831-840. doi: 10.3109/00365540903186207.
- [3] Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006; 88: 943-948. doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17150.
- [4] Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2386-2391. doi: 10.1128/AAC.06246-11.
- [5] Pakroo N, Mahendra M, Hemsley C, Back D, Lucas J, Sandiford N. Microbiology of spinal infections in a national tertiary referral, London; 2017.
- [6] Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe; a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22: 406-419.
- [7] Ferry T, Etienne J. Community acquired MRSA in Europe. *BMJ.* 2007; 335: 947-948. doi: 10.1136/bmj.39373.465903.BE.
- [8] Bode LGM, Wertheim HFL, Kluytmans J a. JW, Bogaers-Hofman D, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Roosendaal R, et al. Sustained low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* upon admission to hospital in The Netherlands. *J Hosp Infect.* 2011; 79: 198-201. doi: 10.1016/j.jhin.2011.05.009.
- [9] Anthony T, Murray BW, Sun-Ping JT, Lenkovsky F, Vornik VD, Parker BJ, et al. Evaluating an evidence-based bundle for preventing surgical site infection; a randomized trial. *Arch Surg.* 2011 Mar; 146: 263-269.



4 真菌引起的假体周围感染

诊断与治疗

Feng-Chih Kuo, Majd Tarabichi

问题 1: 真菌引起的 PJI 的最佳诊断方法是什么?

建议: 真菌 PJI 的诊断是通过在特定培养基上培养关节穿刺液或术中收集的组织样本来确定的。此外,真菌培养时间可能长达 4 周。考虑到培养的缺点,能够检测真菌的替代技术(如分子技术),可作为辅助手段。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%;反对: 3%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

可导致 PJI 的微生物种类越来越多。虽然这些微生物中绝大多数是革兰阳性球菌,但真菌等非典型微生物也已被证明与 PJI 有关,加大诊断的困难程度^[1,2]。一项目前最大的系列研究报道,31 例真菌 PJI 表现为缓慢发作的关节肿胀和疼痛,通常没有其他全身症状或感染征象^[3]。在另一项系列研究中,大约 50% 的真菌 PJI 患者在影像学上有松动表现^[4]。这部分患者很可能被误诊为无菌性松动,尤其是血清炎症性标志物正常的患者^[5]。血清 CRP、ESR、关节液细胞计数及骨显像对真菌 PJI 的诊断价值有限^[6-8]。此外,虽然上述检查/检验有助于确定是否存在感染,但它们不能提供病原微生物信息。

关节液、术中组织和咽拭子样本的微生物培养,被认为是真菌 PJI 的诊断标准^[3,4,10,11]。然而,培养的敏感性低至 50%。考虑到这些研究不是仅针对真菌感染,而是针对 PJI 整体培养结果的评估,实际真菌 PJI 的结果可能更差^[12-16]。众所周知,真菌很难培养出来,原因有以下几点。首先,培养真菌需要使用专门的培养基,为了分离不同种类的真菌,需要进行不同的改进^[17]。对于大多数真菌的通用培养基是沙氏葡萄糖脑心浸出液(brain heart infusion, BHI)或普通 BHI 琼脂^[18]。含血培养基,如含 10% 绵羊血的 BHI 琼脂,可提高双相性真菌检出的敏感性。苛养菌需要特殊的培养基,如鸟粮琼脂用于新型隐球菌,显色琼脂用于念珠菌,皮肤癣菌测试培养基用于皮肤癣菌,以及长链脂肪酸补充培养基用于糠秕马拉色菌^[19]。其次,传统培养缓慢生长的真菌需要 4 周或更长时间。一项包含

3 036 例真菌培养的研究表明,培养 2 周对检测酵母或霉菌是足够的,而对于皮肤癣菌来说,可能需要培养 4 周^[18]。考虑到在关节旷置后 1 个月才能鉴定出真菌,我们需要用更快速的方法来鉴定病原体。绝大多数技术都集中于 16S RNA 片段的测序,这是一个高度保守的细菌 DNA 区域,可以在物种水平上识别细菌^[15,20,21]。因此,这种技术无法识别真菌;然而,对内部转录间隔片段(类似于 16S RNA 片段的真菌序列)测序^[22,23],其结果显示与培养相比有了巨大改进。仅耗时 1 周,敏感性可达到 90% 左右^[24]。

总之,培养仍然是鉴定真菌的主要方法。然而,鉴于真菌培养困难,其他技术仍有一席之地。能够检测真菌的技术(如 NGS),可作为真菌 PJI 诊断的辅助手段。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1247-1254.
- [2] Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1157-1161. doi: 10.1086/374554.
- [3] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.1.00574.
- [4] Kuiper JWP, van den Bekerom MPJ, van der Stappen J, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2013; 84: 517-523. doi: 10.3109/17453674.2013.859422.
- [5] Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses*. 2003; 46: 462-466.
- [6] Paul J, White SH, Nicholls KM, Crook DW. Prosthetic joint infection due to *Candida parapsilosis* in the UK: case report and literature

- review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 11: 847-849.
- [7] Kelesidis T, Tsiodras S. Candida albicans prosthetic hip infection in elderly patients: is fluconazole monotherapy an option? Scand J Infect Dis. 2010; 42: 12-21. doi: 10.3109/00365540903253510.
- [8] Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. J Arthroplasty. 2012; 27: 293-298. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.044.
- [9] Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. Candida prosthetic infections: case series and literature review. Scand J Infect Dis. 2010; 42: 890-895. doi: 10.3109/00365548.2010.498023.
- [10] Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, et al. Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94: 656-659. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28125.
- [11] Ueng SWN, Lee C-Y, Hu C, Hsieh P-H, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? Clin Orthop Relat Res. 2013; 471: 3002-3009. doi: 10.1007/s11999-013-3007-6.
- [12] Baré J, MacDonald SJ, Bourne RB. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2006; 446: 40-44. doi: 10.1097/01.blo.0000218727.14097.d5.
- [13] Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, et al. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. New Microbiol. 2008; 31: 97-104.
- [14] Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TWR, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and management of periprosthetic joint infection — an international, multicenter study. HSS J. 2014; 10: 36-44. doi: 10.1007/s11420-013-9366-4.
- [15] Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broadrange PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. J Clin Microbiol. 2012; 50: 3501-3508. doi: 10.1128/JCM.00834-12.
- [16] Spanghel MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. J Bone Joint Surg Am. 1999; 81: 672-683.
- [17] Basu S, Bose C, Ojha N, Das N, Das J, Pal M, et al. Evolution of bacterial and fungal growth media. Bioinformation. 2015; 11: 182-184. doi: 10.6026/97320630011182.
- [18] Bosshard PP. Incubation of fungal cultures: how long is long enough? Mycoses. 2011; 54: e539-e545. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01977.x.
- [19] Williamson MA, Snyder LM, Wallach JB. Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
- [20] Fihman V, Hannouche D, Bousson V, Bardin T, Lioté F, Raskine L, et al. Improved diagnosis specificity in bone and joint infections using molecular techniques. J Infect. 2007; 55: 510-517. doi: 10.1016/j.jinf.2007.09.001.
- [21] Marín M, Garcia-Lechuz JM, Alonso P, Villanueva M, Alcalá L, Gimeno M, et al. Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection. J Clin Microbiol. 2012; 50: 583-589. doi: 10.1128/JCM.00170-11.
- [22] Clarridge JE. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 2004; 17: 840-862. doi: 10.1128/CMR.17.4.840-862.2004.
- [23] Khot PD, Ko DL, Fredricks DN. Sequencing and analysis of fungal rRNA operons for development of broad-range fungal PCR assays. Appl Environ Microbiol. 2009; 75: 1559-1565. doi: 10.1128/AEM.02383-08.
- [24] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. J Bone Joint Surg Am. 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.

Feng-Chih Kuo, Giovanni Riccio, Ilaira Repetto

问题 2: 真菌引起的 PJI 患者在假体再次植入术前是否应停用 2 周抗生素?

建议: 没有确凿证据支持真菌 PJI 二期翻修假体再植入术前应停用抗生素。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 90%; 反对: 5%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

关于二期翻修治疗真菌 PJI 的文献, 我们仅找到 21 篇(104 例), 包括 8 篇回顾性队列研究(证据等级 IV)以及 13 篇个案报道(证据等级 V)(表 2-4-1)。其中, 来自 14 个不同研究的 68 例患者假体再植入前至少停药 2 周, 2 例没有停用抗真菌药, 其余 34 例没有这方面的资料。念珠菌(尤其是白色念珠菌或近平滑念珠菌)是主要致病菌。

大多数患者在首次手术后至少接受了 6 周的全身抗真菌治疗, 这与 2013 年共识会议的结论一致。在 6 项研究中(69 例患者), 抗真菌药在假体再植入后持续使用了 2 周至 6 个月, 最常用的药物是氟康唑。在文献中, 大多数作者似乎更偏好在第二阶段手术前停药 2 周或 2 周以上, 这与 2013 年感染共识的结论是一致的。没有研究比较两种不同策略的结果。综上所述, 可以在假体再植入术前停止抗真菌治疗, 但目前尚无高质量证据支持这一观点。

表 2-4-1 回顾性队列研究中二期翻修治疗真菌 PJI 的全身抗真菌药物使用时长

作者	年份	例数	病原微生物	抗真菌治疗时长	二次翻修间隔期	停药时长	治疗结局
Hennessy ^[1]	1996	1	近平滑念珠菌	13 周	不详	不详	治愈
Ramamohan ^[2]	2000	1	光滑念珠菌	6 周	6 周	未停	治愈
Yang ^[3]	2001	1	近平滑念珠菌	10 周	3 个月	2 周	治愈
Baumann ^[4]	2001	1	烟曲霉菌	6 周	8 周	2 周	治愈
Phelan ^[5]	2002	10	念珠菌	平均 25 周(2~49)	平均 6.7 个月(8 天至 17.7 个月)	1.4 个月	8 例治愈
Cutrona ^[6]	2002	1	小红酵母菌	不详	12 个月	不详	治愈

(续表)

作者	年份	例数	病原微生物	抗真菌治疗时长	二次翻修间隔期	停药时长	治疗结局
Wyman ^[7]	2002	1	热带念珠菌	不详	不详	不详	治愈
Azzam ^[8]	2009	31 (19例二期翻修)	白色念珠菌(20) 近平滑念珠菌(4)以上两种(3) 光滑念珠菌(1)曲霉菌(1) 其他(2)	关节成形术后6周;假体再植入术后6个月	7个月 (2~14个)	≥2周	9例治愈/ 10例失败
Dutronic ^[9]	2010	7 (3例二期翻修)	白色念珠菌(4) 近平滑念珠菌(2) 高里念珠菌(1)	不详	不详	不详	1例治愈/ 2例失败
Wu and Hsu ^[10]	2011	1	白色念珠菌	关节成形术后17周;假体再植入术后6个月	6个月	7周	治愈
Yilmaz	2011	1	烟曲霉菌	6周	4个月	10周	治愈
Graw ^[11]	2010	2	白色念珠菌	12周	不详	8周~1年	失败
Hwang ^[12]	2012	28	近平滑念珠菌/白色念珠菌	关节成形术后≥6周 假体再植入术后最长6个月	9.5周 (6~24周)	不详	22例治愈/ 4例失败
Anagnostakos ^[13]	2012	5	白色念珠菌(2) 溶脂念珠菌 白色念珠菌+光滑念珠菌 光滑念珠菌	6周	12.8周 (12~14周)	6.8周 (6~8周)	治愈
Kuiper ^[14]	2013	8 (4例二期翻修)	白色念珠菌(6) 白色念珠菌+光滑念珠菌 近平滑念珠菌(1)	8.75周(1周至5个月)	6.5个月 (4~14个月)	>8周 (8~50周)	2例治愈/ 2例失败
Deelstra ^[15]	2013	1	白色念珠菌	不详	不详	未停用	治愈
Ueng ^[16]	2013	8	念珠菌	关节成形术后14个月(3~18个月) 假体再植入术后2.5个月	不详	≥2周	8例治愈/ 1例死亡

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校 翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Hennessy MJ. Infection of a total knee arthroplasty by *Candida parapsilosis*. A case report of successful treatment by joint reimplantation with a literature review. *J Knee Surg*. 1996; 9: 133-136.
- [2] Ramamohan N, Zeineh N, Grigoris P, Butcher I. *Candida glabrata* infection after total hip arthroplasty. *J Infect*. 2001; 42: 74-76. doi: 10.1053/jinf.2000.0763.
- [3] Yang SH, Pao JL, Hang YS. Staged reimplantation of total knee arthroplasty after *Candida* infection. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 529-532. doi: 10.1054/arth.2001.21458.
- [4] Baumann PA, Cunningham B, Patel NS, Finn HA. *Aspergillus fumigatus* infection in a mega prosthetic total knee arthroplasty: salvage by staged reimplantation with 5-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 498-503. doi: 10.1054/arth.2001.21505.
- [5] Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- [6] Cutrona AF, Shah M, Himes MS, Miladore MA. *Rhodotorula minuta*: an unusual fungal infection in hip-joint prosthesis. *Am J Orthop*. 2002; 31: 137-140.
- [7] Wyman J, McGough R, Limbird R. Fungal infection of a total knee prosthesis: successful treatment using articulating cement spacers and staged reimplantation. *Orthopedics*. 2002; 25: 1391-1394; discussion 1394.
- [8] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.1.00574.
- [9] Dutronic H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. *Candida* prosthetic infections: case series and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42: 890-895. doi: 10.3109/00365548.2010.498023.
- [10] Wu MH, Hsu KY. Candidal arthritis in revision knee arthroplasty successfully treated with sequential parenteral-oral fluconazole and amphotericin B-loaded cement spacer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 273-276. doi: 10.1007/s00167-010-1211-4.
- [11] Graw B, Woolson S, Huddleston JL. *Candida* infection in total knee arthroplasty with successful reimplantation. *J Knee Surg*. 2010; 23: 169-174.
- [12] Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD, et al. Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2012; 94: 656-659. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28125.
- [13] Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 293-298. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.044.
- [14] Kuiper JWP, van den Bekerom MPJ, van der Stappen J, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2013; 84: 517-523. doi: 10.3109/17453674.2013.859422.
- [15] Deelstra JJ, Neut D, Jutte PC. Successful treatment of *Candida albicans* infected total hip prosthesis with staged procedure using an

- antifungal loaded cement spacer. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 374. e5-e8. doi: 10.1016/j.arth.2012.04.034.
- [16] Ueng SWN, Lee CY, Hu C, Hsieh PH, Chang Y. What is the success of treatment of hip and knee candidal periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3002-3009. doi: 10.1007/s11999-013-3007-6.
- [17] Reddy KJ, Shah JD, Kale RV, Reddy TJ. Fungal prosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Indian J Orthop*. 2013; 47: 526-529. doi: 10.4103/0019-5413.118213.
- [18] Wang QJ, Shen H, Zhang XL, Jiang Y, Wang Q, Chen YS, et al. Staged reimplantation for the treatment of fungal peri-prosthetic joint infection following primary total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101: 151-156. doi: 10.1016/j.otsr.2014.11.014.
- [19] Geng L, Xu M, Yu L, Li J, Zhou Y, Wang Y, et al. Risk factors and the clinical and surgical features of fungal prosthetic joint infections: A retrospective analysis of eight cases. *Exp Ther Med*. 2016; 12: 991-999. doi: 10.3892/etm.2016.3353.
- [20] Sebastian S, Malhotra R, Pande A, Gautam D, Xess I, Dhawan B. Staged reimplantation of a total hip prosthesis after co-infection with *Candida tropicalis* and *Staphylococcus haemolyticus*: a case report. *Mycopathologia*. 2017. doi: 10.1007/s11046-017-0177-x.

Li Cao, Feng Chih Kuo

问题 3: DAIR 可用来治疗真菌引起的 PJI 吗?

建议: 真菌 PJI 选择 DAIR 有较高的失败率,尤其是对于免疫力低下的患者。只有健康状况良好的患者(A 型)以及关节置换术后真正急性 PJI 患者可用 DAIR。如果用真菌 PJI 选择 DAIR,应考虑长期抗真菌药物治疗。

证据等级: 中等。

投票: 同意: 91%;反对: 5%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

真菌 PJI 是一种罕见病,占有 PJI 的不到 1%^[1]。真菌 PJI 的手术治疗包括 DAIR、一期翻修和二期翻修。由于我们对这种感染认识有限,以及这类患者存在的免疫功能低下状态导致了真菌 PJI 治疗困难。尽管 ICM 和 IDSA 在一些一般性建议上达成了共识^[2-3],但许多关于真菌 PJI 问题仍未解决。如真菌 PJI 患者最理想的手术方式,PMMA 骨水泥占位器中添加的抗真菌药物的剂量和种类,全身抗真菌治疗的最佳疗程等。

此外,尽管提出了上述可能的解释,但真菌 PJI 治疗效果不佳的确切原因仍不清楚。真菌 PJI 患者往往有免疫功能低下的情况,如糖尿病、类风湿关节炎和癌症,这可能是治疗失败率高的主要原因^[3]。此外,对不同环境条件,如 pH、氧含量和氧化还原电位的差异,真菌生物膜具有结构高度异质性也可能是导致治疗效果不理想的原因^[4]。

据报道,DAIR 在合并耐药菌感染和患者状态较差时失败率较高。因此,真菌 PJI 选择 DAIR 是有争议的^[5]。发表在《新英格兰医学杂志》上的一项研究将真菌 PJI 列为 DAIR 的禁忌证^[6]。在 Medline、PubMed、Embase、Web of Science 和 Medscape 数据库进行搜索,未发现急性真菌 PJI 选择 DAIR 的报道。从 1979~2018 年的英文文献综述中发现 22 例真菌 PJI 接受了 DAIR^[7-19]。据报道,这些患者的总体失败率很高(82%,18/22 例)。此外,Azzam 等报道,在包含 7 名接受 DAIR 的队列中,失败率为 100%^[16]。7 例患者中,5 例需要旷置,2 例需要口服氟康唑长期压制^[16]。此外,Badrul 等报道 1 例真菌 PJI 病例,清创加口服氟康唑治疗 1 年,但是感染并未完全控制,并出现了继发性 MRSA 感染^[14]。Fabry 等也报道了一个接

受了 2 次清创和口服 8 个月抗真菌药物治疗方案的失败病例^[15]。然而,也有少数超过 2 年随访的个案报道,在 DAIR 后应用 6 个月至 1 年的抗真菌药物可成功治疗真菌 PJI^[9,11,12,18,19]。

鉴于文献对这一问题并无定论,基于现有报道,我们建议真菌 PJI 选择 DAIR 应局限于早期、软组织覆盖好、假体固定良好且健康的患者(A 型)。如果 DAIR 用于真菌 PJI 患者,还应考虑使用抗真菌药物进行长期压制(6 个月或更长时间)治疗。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection; a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- [2] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [3] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis; 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: e1-e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- [4] Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol*. 2001; 183: 5385-5394.
- [5] Coad BR, Kidd SE, Ellis DH, Griesser HJ. Biomaterials surfaces capable of resisting fungal attachment and biofilm formation. *Biotechnol Adv*. 2014; 32: 296-307. doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.10.015.
- [6] Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361: 787-94. doi: 10.1056/NEJMcip0905029.
- [7] Morely D, Patterson A. *Candida parapsilosis* infection of total hip replacement; a case. *Orthop Rev*. 1983; 12: 61.
- [8] Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL. Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis*. 1989; 11: 89-96.
- [9] Fukasawa N, Shirakura K. *Candida* arthritis after total knee arthroplasty — a case of successful treatment without prosthesis removal. *Acta Orthop Scand*. 1997; 68: 306-307.
- [10] Simonian PT, Brause BD, Wickiewicz TL. *Candida* infection after total knee arthroplasty. Management without resection or amphotericin

- B. J Arthroplasty. 1997; 12: 825-829.
- [11] Brooks DH, Puppato F. Successful salvage of a primary total knee arthroplasty infected with *Candida parapsilosis*. J Arthroplasty. 1998; 13: 707-712.
- [12] Wada M, Baba H, Imura S. Prosthetic knee *Candida parapsilosis* infection. J Arthroplasty. 1998; 13: 479-482.
- [13] Koch AE. *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement: a report and review of the literature. J Rheumatol 1988; 15: 362-365.
- [14] Badrul B, Ruslan G. *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement: a case report. Med J Malaysia. 2000; 55 Suppl C: 93-96.
- [15] Fabry K, Verheyden F, Nelen G. Infection of a total knee prosthesis by *Candida glabrata*: a case report. Acta Orthop Belg. 2005; 71: 119-121.
- [16] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. J Bone Joint Surg Am. 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.
- [17] Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. *Candida* prosthetic infections: case series and literature review. Scand J Infect Dis. 2010; 42: 890-895. doi: 10.3109/00365548.2010.498023.
- [18] Zuo Q, Dong L, Mu W, Zhou L, Hu T, Zhang H. *Trichosporon asahii* infection after total knee arthroplasty: A case report and review of the literature. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015; 26: 47-51.
- [19] Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. *Candida* prosthetic joint infection. A review of treatment methods. J Bone Jt Infect. 2017; 2: 114-121. doi: 10.7150/jbji.17699.

Katherine Belden, Jiying Chen, Feng-Chih Kuo, Rui Li, Jun Fu, Xiangpeng Kong, Haitao Guan, Tao Deng, Chengqi Jia

问题 4: 治疗真菌引起的 PJI 应使用哪些抗真菌药物, 给药途径以及疗程是什么?

建议: 口服和静脉注射氟康唑是目前治疗真菌 PJI 的选择之一, 因为包括念珠菌在内的绝大多数引起 PJI 的真菌对其敏感。静脉注射脂质体两性霉素 B 或棘白菌素类抗生素为次选, 但耐受性可能较差。应依据包含抗真菌药物敏感性的培养结果来指导治疗。目前, 二期翻修术是标准术式, 在占位器治疗期间应使用最短不少于 6 周的抗真菌药物治疗。如果可以, 翻修术后应口服氟康唑(400 mg/d) 3~6 个月。

证据等级: 有限。

投票结果: 同意: 92%; 反对: 3%; 弃权: 5%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

真菌 PJI 并不常见, 约占所有 PJI 的 1%^[1,2]。念珠菌属尤其是白色念珠菌, 是目前最常见的致病菌^[1,3]。多达 20% 的真菌 PJI 病例可能合并细菌感染^[4]。真菌 PJI 的危险因素包括免疫抑制、全身性疾病和使用广谱抗生素^[5]。生物膜的形成在念珠菌 PJI 的发生发展中起着重要作用^[5,6]。由于真菌 PJI 发生率较低, 目前还没有标准的治疗指南。目前的文献包括回顾性病例系列研究和个案报道, 还没有随机临床试验、前瞻性队列研究或病例对照研究可用来指导治疗。

一些学者对单独使用抗真菌药成功治疗念珠菌 PJI 进行了个案报道^[7,8]。由于一期清创失败率高, 二期翻修被认为是目前治疗真菌 PJI 的标准术式。DAIR 以及一期翻修的失败率高达 50%^[1,2,9,10]。因而采用二期翻修联合手术间期抗真菌药治疗, 这与 IDSA 细菌性 PJI 指南一致^[11]。抗真菌药物洗脱骨水泥的作用目前还有争议。两性霉素 B 和伏立康唑均可添加到水泥中, 而氟康唑目前还不能作为无菌粉剂使用。有数据表明, 伏立康唑能比两性霉素 B 更有效地释放, 达到并维持较高的关节内浓度^[12-17]。

全身抗真菌治疗应在植入占位器期间进行。方案选择包括每日口服或静脉注射 400 mg(6 mg/kg) 氟康唑; 或使用棘白菌素类, 如每日静脉注射 50~70 mg 卡泊芬净, 每日静脉注射 100 mg 米卡芬净或每日静脉注射 100 mg

阿尼芬净; 或每日静脉注射 3~5 mg/kg 两性霉素 B 脂质体^[18]。关节旷置术后抗真菌疗程最短 6 周, 或考虑延长至 12 周。大多数情况下, 二期假体再植入手术应该在 3~6 个月后进行^[18,19]。假体再植入前应停止抗真菌治疗且关节腔穿刺培养为阴性。假体再植入后, 应继续每日口服 200~400 mg 氟康唑 6 周至 6 个月或更长时间^[2,5,18,20]。

随着每年关节置换手术的增多, 真菌 PJI 的发病率预计会逐年上升^[21]。目前尚未建立起处理真菌 PJI 的指南。治疗中需要考虑的重要方面包括找出病原微生物以及获得相应药敏信息, 使用目前广泛认可的二期翻修术, 使用抗真菌药物洗脱骨水泥和长期全身抗真菌治疗。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校)

翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Kuiper JWP, Van Den Bekerom MPJ, Van Der Stappen J, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections. Acta Orthop. 2013; 84: 517-523. doi: 10.3109/17453674.2013.859422.
- [2] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. J Bone Joint Surg. 2009; 91: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.
- [3] Henry MW, Miller AO, Walsh TJ, Brause BD. Fungal musculoskeletal infections. Infect Dis Clin North Am. 2017; 31: 353-368. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.006.
- [4] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014; 27: 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- [5] Cobo F, Rodríguez-Granger J, López EM, Jiménez G, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, et al. *Candida*-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report. Infect Dis. 2017; 49: 81-94. doi: 10.1080/23744235.2016.1219456.
- [6] Tsui C, Kong EF, Jabra-rizk MA. Pathogenesis of *Candida albicans* Biofilm. Pathog Dis Adv Access. 2016; 1-51. doi: 10.1093/femspd/ftw018.

- [7] Merrer J, Dupont B, Nieszkowska A, De Jonghe B, Outin H. *Candida albicans* prosthetic arthritis treated with fluconazole alone. *J Infect.* 2001; 42: 208-209. doi: 10.1053/jinf.2001.0819.
- [8] Tunkel AR, Thomas CY, Wispelwey B. *Candida* prosthetic arthritis: report of a case treated with fluconazole and review of the literature. *Am J Med.* 1993; 94: 100-103. doi: 10.1016/0002-9343(93)90127-B.
- [9] Jakobs O, Schoof B, Klatté TO, et al. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: A systematic review. *Orthop Rev.* 2015; 7: 1-5. doi: 10.4081/or.2015.5623.
- [10] Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- [11] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [12] Silverberg D, Kodali P, Dipersio J, Acus R, Askew M. In vitro analysis of antifungal impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 228-231.
- [13] Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R. Elution and mechanical properties of antifungal bone cement. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 902-908. doi: 10.1016/j.arth.2006.09.013.
- [14] Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg.* 2001; 44: 383-386.
- [15] Rouse MS, Heijink A, Steckelberg JM, Patel R. Are anidulafungin or voriconazole released from polymethylmethacrylate in vitro? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1466-1469. doi: 10.1007/s11999-010-1643-7.
- [16] Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R. Voriconazole is delivered from antifungal-loaded bone cement knee. *Clin. Orthop.* 2013; 471: 95-200. doi: 10.1007/s11999-012-2463-8.
- [17] Harvey D, Tomlinson J, Cooper A, Buckley S, Townsend R, Kerry R, Oliver D. Voriconazole-impregnated beads in the treatment of candidal prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: S502-S503.
- [18] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2015; 62: e1-e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- [19] Dutronc H, Dauchy F, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. *Candida* prosthetic infections: Case series and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 890-895. doi: 10.3109/00365548.2010.498023.
- [20] Schoof B, Jakobs O, Schmid S, Klatté TO, Frommelt L, Gehrke T, et al. Fungal periprosthetic joint infection of the hip: A systematic review. *Orthop Rev.* 2015; 7: 18-22. doi: 10.4081/or.2015.5748.
- [21] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 780-785. doi: 10.2106/JBJS.F.00222.



5 治 疗

5.1 流程

Marc Nijhof, Rudolf Poolman, Feng-Chih Kuo, N.J. In den Kleef, Ewout S. Veltman, Dirk Jan F. Moojen

问题 1: 术后早期感染和急性血源性感染的治疗和管理是否应该有所不同?

建议: 只要症状开始时间 <4 周(最好 <7 天)、内植物固定良好、不存在窦道、病原微生物对抗生素敏感,尚无证据支持术后早期感染和急性血源性感染应区别治疗。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%;反对: 5%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

尽管一些权威人士指出,关节置换术后3个月(90天)内发生的任何感染应被视为急性感染,但术后早期感染通常被定义为关节置换术后3周内发生的感染^[1]。由远离关节感染引起的血源性感染通常被归类为晚期感染,可发生于关节置换术后1~2年^[2]。急性血源性感染是指症状不超过3周的感染^[3]。根据 IDSA 的临床实践指南,如果患者的假体固定良好,功能正常,没有窦道,感染发生在关节置换术后30天内或感染症状开始出现时间在3周以内,并且针对病原微生物有敏感的口服抗生素,则可以考虑行 DAIR^[4]。2013年 ICM 也建议,关节置换术后3个月内发生的感染,早期感染症状少于3周,血源性感染症状少于3周,可以考虑使用 DAIR^[3]。符合这些标准时,DAIR 是术后早期或急性血源性感染的合理选择。然而,由于在一些报道中 DAIR 的失败率相对较高,并且内植物表面的生物膜在几天内可以成熟,一些研究表明,DAIR 应仅限于感染症状少于5天的患者^[5]。

一项前瞻性研究表明,针对急性血源性感染行 DAIR,随访2年,失败率为52%。其中,葡萄球菌感染治疗失败率为57.8%,链球菌感染治疗失败率为14.3%,革兰阴性菌 PJI 组未发现治疗失败^[6]。另一项比较研究报道,如果在症状出现后2天内开始行 DAIR,髋关节和膝关节 PJI 术后的成功率可能会显著增加,术后早期感染的成功率为82.1%,急性血源性感染的成功率为57.1%^[7]。同时,急性血源性感染患者失败的概率是对照组的8倍。鉴于急性

血源性感染组的失败率较高,作者建议,对于此类感染的治疗,需要涉及更多此类患者的研究^[7]。最近一项评估 DAIR 结果的研究显示,术后早期感染(15%)与急性血源性感染(21%)之间的治疗结果差异没有统计学意义。其中,只有70%的患者更换了组配式组件。宿主全身情况分级为 A 级(McPherson 分级法)是治疗成功的一个强有力的预测因素^[8]。

多项系统性综述表明,对术后早期和急性血源性感染的干预应及时且积极(更换组配式组件),因为每多等待一天,成功结果的概率就会降低^[9-12]。最近的一项荟萃分析报道了 DAIR 后影响成功的重要决定因素^[12]。症状出现短于7天或关节置换术后7天内,更换组配式组件是影响结果的最重要因素。在后一项荟萃分析中,作者发现自2004年以来,DAIR 的成功率有所上升^[12]。究其原因尚不清楚,但可能与 Zimmerli 等2004年发表的一篇文章有关,它为 DAIR 建立了一个流程^[10],该流程鼓励骨科医生改变 DAIR 的适应证,尝试通过调整可导致失败的危险因素在 DAIR 术前优化患者的全身状况,并调整抗生素给药方案。

一些研究表明,引起 PJI 的病原微生物也是 DAIR 后失败的预测因素。据报道,与革兰阴性菌相比,金黄色葡萄球菌和 MRSA 导致 DAIR 后的失败率更高^[9,13]。此外,MRSE 和 VRE 与 DAIR 后失败率较高有关^[9,10]。相反,在一项关于金黄色葡萄球菌引起的术后早期和急性血源性感染的研究中,这一差异并没有显示出来^[14]。

急性血源性感染可能是一般健康状况不佳的标志,因为在一项研究中,几乎一半的患者有一些严重的合并

症,这可能使他们在一开始就易患上感染^[15]。据报道,急性血源性感染患者 2 年后的病死率相对较高(约为 20%),这可能与该患者群体中出现系统性败血症的比率较高有关^[14,15]。

总之,对于术后早期和急性血源性感染患者,DAIR 是一种可行的选择,也是合理的首选治疗方法。然而,一些研究报道,与术后急性感染相比,急性血源性感染 DAIR 后的失败率和早期病死率相对较高。这些差异可能与这些感染的病理学差异以及内在宿主因素对结果的影响有关。因此,迫切需要进行如何改善急性血源性感染后治疗效果的研究。

(曹力·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.
- [2] Cook JL, Scott RD, Long WJ. Late hematogenous infections after total knee arthroplasty: experience with 3013 consecutive total knees. *J Knee Surg*. 2007; 20: 27-33.
- [3] Haasper C, Buttarro M, Hozack W, Aboltins CA, Borens O, Callaghan JJ, et al. Irrigation and debridement. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 100-103. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.043.
- [4] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [5] Son WS, Shon OJ, Lee DC, Park SJ, Yang HS. Efficacy of open debridement and polyethylene exchange in strictly selected patients with infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29: 172-179. doi: 10.5792/ksrr.16.040.
- [6] Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute hematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 1789-1795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
- [7] Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1255-1261. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.011.
- [8] Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty: improved results with contemporary management. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2011-2018. doi: 10.2106/JBJS.16.01103.
- [9] Triantafyllopoulos GK, Soranoglou V, Memtsoudis SG, Poultsides LA. Implant retention after acute and hematogenous periprosthetic hip and knee infections; whom, when and how? *World J Orthop*. 2016; 7: 546-552. doi: 10.5312/wjo.v7.i9.546.
- [10] Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 857-864. e1-4. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.003.
- [11] Volpin A, Sukeik M, Alazzawi S, Haddad FS. Aggressive early debridement in treatment of acute periprosthetic joint infections after hip and knee replacements. *Open Orthop J*. 2016; 10: 669-678. doi: 10.2174/1874325001610010669.
- [12] Tsang S-TJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 1458-66. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [13] Martínez-Pastor JC, Maculé-Beneyto F, Suso-Vergara S. Acute infection in total knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *Open Orthop J*. 2013; 7: 197-204. doi: 10.2174/1874325001307010197.
- [14] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and hematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1098-1100. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03510.x.
- [15] Königsberg BS, Della Valle CJ, Ting NT, Qiu F, Sporer SM. Acute hematogenous infection following total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 469-472. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.021.

Antony Rapisarda, Tae-Kyun Kim, Salvador Rivero - Boschert

问题 2: 对于 PJI 患者,全身性脓毒症患者的手术治疗是否不同?

建议: 是的。PJI 合并全身性脓毒症患者应通过手术减少微生物负荷,手术方式可以是保留假体,也可以是取出假体(如有指征且安全),同时进行抗微生物治疗。假体再植入应推迟到败血症治愈后。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 79%;反对: 19%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

众所周知,关节置换术后 PJI 是一种破坏性并发症,所有的外科医师都在寻求避免。尽管尽了最大努力,还是可能由局部和系统性来源播种导致 PJI^[1-9]。尽管 PJI 通常无发热、寒战等全身症状,但偶尔也可能导致全身败血症,此时血培养也可能呈阳性。在全身性脓毒症的背景下,血源性传播是 PJI 在之前功能良好的患者中发生的机制。骨科感染似乎是由同一组常见的细菌病原体引起的。在这一组中,大多数是革兰阳性球菌,即金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。一直以来,MRSA 导致的 PJI 都难以清除。此外,越来越多的 VRE 和其他严重的革兰阴性菌也令人担忧。革兰阴性菌由于脂多糖(内毒素)的产生和释

放,可以导致更严重的败血症。

几项研究强调了人工关节表面作为独特微生物基质的概念^[10]。Gallo 等报道了表皮葡萄球菌对聚乙烯表面的亲和力,及金黄色葡萄球菌对金属表面的亲和力。在 Gallo 等研究的每一篇论文中,假体磨损或腐蚀表面生物膜的存在是细菌抵抗宿主和抗微生物攻击能力的关键因素。Gallo 等综述中引用的 Gristina 的一篇文章中^[11],将细菌在假体上的定植描述为“表面竞争”^[10]。这一概念的正确性在于强调病原菌顶着局部和宿主整体因素的压力进行定植的需求。

为了回答我们这一节的主要问题,即“评估合并 PJI 的全身性脓毒症患者的手术治疗是否应有所不同”,当我们在回顾已发表文献时,上述这些概念具有重要意义。正

如本文所述,并得到了大量队列研究的支持,PJI可能是局部或血源性定植的结果。总的来说,血源性播散感染的严重程度更高^[12-14],因为在随后的翻修手术中很难清除感染。如 Jerry 等^[4]所述,假体关节植入前有骨髓炎病史代表着感染风险的增加。既往骨感染史患者的感染复发率增加了近 5 倍,这对于外科医生来说是一个重要的警告,应尽可能彻底将污染的表面清创,以便控制感染,为随后假体植入打下基础。

根据本文回顾的文献,没有证据表明在脓毒症发作期间植入假体关节是明智的。然而,很多时候还是需要进行关节置换手术,以减轻由于感染性疾病破坏关节表面而给患者带来的巨大疼痛。本综述纳入的每项研究都推荐分阶段的 PJI 手术治疗方法,最常见的方法是二期翻修。如果治疗的主要目标是为了根除感染,支持保留假体的证据非常有限。此外,一期手术前是否应开始抗生素治疗以对抗全身性脓毒症,尚无充分证据。发现和根除临床上明显的继发性病灶,如留置导管和皮肤、软组织、呼吸道和泌尿生殖道感染,对于控制 PJI 和防止感染复发具有重要意义。因此,与没有全身败血症的 PJI 一样,有效清创联合静脉使用抗生素是当前最佳的方案。有效执行这种彻底和可靠的治疗方案的主要限制性似乎在于如何准确判断感染清除是否完全,使患者恢复无菌状态。

必须指出的是,截至本综述结束时,还没有研究能够直接提出 PJI 合并全身性脓毒症患者的手术治疗是否应该不同。上面引述了许多关系密切的论文,但这是目前知识的极限。然而,我们认为全身性脓毒症出现全身症状的患者存在严重的风险,应立即治疗。治疗的最佳选择是减

少患者生物负荷,这涉及广泛彻底的软组织清创和取出感染的假体。

(曹力·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Wigren A, Karlstrom G, Kaufer H. Hematogenous infection of total joint implants: a report of multiple joint infections in three patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 288-291.
- [2] Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1983; 65: 1256-1265.
- [3] Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenbils MA. Infection in experimental hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br.* 1985; 67: 229-231.
- [4] Jerry GJ, Rand JA, Ilstrup D. Old sepsis prior to total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; 236: 135-140.
- [5] Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 862-868.
- [6] Takwale VJ, Wright ED, Bates J, Edge AJ. *Pasteurella multocida* infection of a total hip arthroplasty following cat scratch. *J Infect.* 1997; 34: 263-264.
- [7] David TS, Vrahas MS. Perioperative lower urinary tract infections and deep sepsis in patients undergoing total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8: 66-74.
- [8] Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 647-649. doi: 10.1086/318704.
- [9] Lee GC, Pagnano MW, Hanssen AD. Total knee arthroplasty after prior bone or joint sepsis about the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 404: 226-231.
- [10] Gallo J, Kolár M, Novotný R, Riháková P, Tichá V. Pathogenesis of prosthesis-related infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147: 27-35.
- [11] Gristina AG, Naylor PT, Myrvik QN. Musculoskeletal infection, microbial adhesion, and antibiotic resistance. *Infect Dis Clin North Am.* 1990; 4: 391-408.
- [12] Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* 2011; 63: 17-22. doi: 10.1016/j.jinf.2011.05.005.
- [13] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Tornero E, García E, et al. Efficacy of debridement in hematogenous and early post-surgical prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2011; 34: 863-869. doi: 10.5301/ijao.5000029.
- [14] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med.* 2016; 129: 221.e11-e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.

Ali Oliashirazi, James J. Purtill, Brianna Fram

问题 3: 对于关节置换术后伤口持续渗出的患者应该做什么? 外科手术干预的适应证是什么?

建议: THA 或 TKA 术后引流持续渗出的处理包括两个主要部分步骤: 非手术和手术。非手术措施包括: 更改预防静脉血栓栓塞措施、营养补充、敷料措施[如伤口负压治疗(negative pressure wound therapy, NPWT)]和限制活动范围(图 2-5-1)。如果在非手术措施施行 7 天后仍然持续渗出,可能需要进行手术干预,包括清创、关节冲洗、滑膜切除和一期翻修。在某些情况下,可以实施浅表伤口清创。

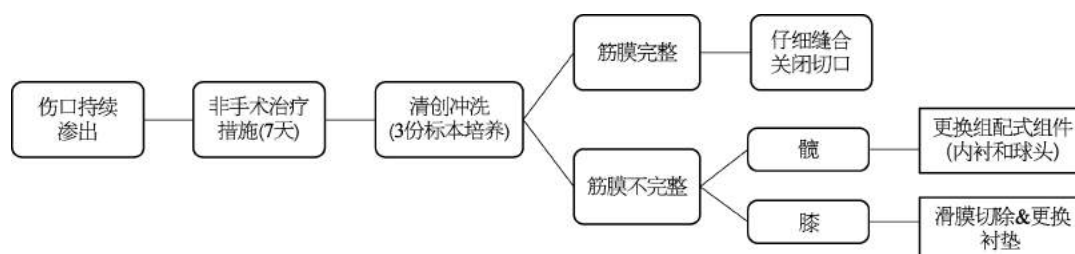


图 2-5-1 TJA 后伤口持续渗出的处理

证据等级：有限。

代表投票：同意：89%；反对：8%；弃权：3%。绝对多数，强烈共识。

阐释

THA 和 TKA 术后伤口渗出会增加浅表或深部感染的风险。研究表明，渗出时间每增加 1 天，TKA 术后深部感染的风险增加 29%，THA 术后深部感染的风险增加 42%^[1]。

定义

根据定义，持续性伤口渗出（persistent wound drainage, PWD）是指术后术区纱布上渗出区域面积在 2 cm×2 cm 以上且渗出持续时间超过 72 小时的渗出^[2]。渗出的原因可能是血肿、积液、脂肪坏死或关节置换术关闭切口时缝合不严密^[3]。

非手术干预措施

停用抗凝药物·预防 VTE 使用抗凝药物已经被证实与 THA 和 TKA 术后持续渗出有关。与阿司匹林和华法林相比，THA/TKA 后使用低分子量肝素（low molecular weight heparin, LMWH）持续渗出的发生率更高^[4]。与阿司匹林、LMWH 或华法林相比，磺达帕林在 TKA 后伤口并发症较少，但感染方面无差异^[4]。使用达比加群可以使 TKA 和 THA 术后伤口渗出率增加，延长患者住院时间^[5]。因此，PWD 患者的第一步是尽可能停止抗凝药物治疗。

伤口负压治疗·经证明，TKA 或 THA 闭合切口后使用 NPWT 可降低浅表伤口感染率^[6]。在接受初次 THA/TKA 的患者中，NPWT 已被证明可以减少术后伤口渗出、换药次数、具有缩短住院时间的趋势以及减少术后伤口并发症的趋势^[7]。使用超声波测量发现，与常规敷料相比，NPWT 已被证明可以减小术后血肿的大小^[8]。在 THA 后 3~4 天出现持续渗出的情况下使用应用 NPWT，可使 76% 的病例伤口渗出获得治愈，但仍有 24% 需要进一步手术^[9]。作为 PWD 前 7 天局部伤口护理的一部分，我们建议使用切口负压吸引持续性引流系统。

营养·营养不良有几种定义。其中最常用的是：血清转铁蛋白 < 200 mg/dL，血清白蛋白 < 3.5 g/dL 或淋巴细胞总数 < 1 500/mm³。营养不良与 THA 和 TKA 后伤口并发症的风险显著增加（高达 5 倍）有关^[10-12]。营养不良的患者非手术治疗（OR 18.29）及手术清创都更容易失败（35% vs. 5%， $P < 0.0003$ ）^[3]。我们强烈建议在择期关节置换术前改变患者的营养状况。在 PWD 的情况下，术后补充营养可以帮助改善伤口愈合过程。

手术干预

外科干预应于 PWD 后 5~7 天考虑^[1-3]。Saleh 等^[2]进行了一项 20 年的监测研究，发现与渗出时间较短的患者相比，渗出时间超过 5 天的患者发生 SSI 的可能性高 12.7 倍。因此，如果 PWD 持续 7 天以上，我们建议进行外科手术干预。

手术干预的第一步是 I&D，并且术中至少获取 3 处组织送培养。建议使用至少 9 L 的冲洗溶液（如生理盐水或碘伏溶液）进行冲洗。如果发现筋膜是完整的，我们建议仔细关闭切口。如果筋膜不完整，应更换组配式部件^[1,3]。研究表明，单次 I&D 具有较好的结果。Jaberi 等^[3]报道，THA 和 TKA 术后 PWD 的患者中，76% 在单次 I&D 手术之后停止渗出。剩下 24% 患者则需要进一步的治疗，例如反复清创、取出假体或长期使用抗生素。

（曹力·译 张先龙/王俏杰·审校）

参考文献：

- [1] Patel VP, Walsh M, Sehgal B, Preston C, DeWal H, Di Cesare PE. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 33-38. doi: 10.2106/JBJS.F.00163.
- [2] Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. Foreword. *J Orthop Res.* 2014; S2-S3. doi: 10.1002/jor.22543.
- [3] Jaberi FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1368-1371. doi: 10.1007/s11999-008-0214-7.
- [4] Cafri G, Paxton EW, Chen Y, Cheatham CT, Gould MK, Sluggert J, et al. Comparative effectiveness and safety of drug prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3524-3528. doi: 10.1016/j.arth.2017.05.042.
- [5] Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Jt J.* 2014; 96-B: 122-126. doi: 10.1302/0301-620X.96B1.31569.
- [6] Redfern RE, Cameron-Ruetz C, O'Drobinak SK, Chen JT, Beer KJ. Closed incision negative pressure therapy effects on postoperative infection and surgical site complication after total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 3333-3339. doi: 10.1016/j.arth.2017.06.019.
- [7] Karlakki SL, Hamad AK, Whittall C, Graham NM, Banerjee RD, Kuiper JH. Incisional negative pressure wound therapy dressings (iNPWTd) in routine primary hip and knee arthroplasties: a randomised controlled trial. *Bone Jt Res.* 2016; 5: 328-337. doi: 10.1302/2046-3758.58.BJR-2016-0022.R1.
- [8] Pachowsky M, Gusinde J, Klein A, Lehl S, Schulz-Drost S, Schlechtweg P, et al. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012; 36: 719-722. doi: 10.1007/s00264-011-1321-8.
- [9] Hansen E, Durinka JB, Costanzo JA, Austin MS, Deirmengian GK. Negative pressure wound therapy is associated with resolution of incisional drainage in most wounds after hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3230-3206. doi: 10.1007/s11999-013-2937-3.
- [10] Gherini S, Vaughn BK, Lombardi AV, Mallory TH. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 188-195.
- [11] Cross MB, Yi PH, Thomas CF, Garcia J, Della Valle CJ. Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014; 22: 193-199. doi: 10.5435/JAAOS-22-03-193.
- [12] Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty.* 1991; 6: 321-325.

问题 4: 如何处理双侧髌关节或膝关节置换术后感染?

建议: 双侧髌关节或膝关节置换术后感染的最佳手术治疗尚不清楚。虽然翻修手术可能会获得比有限的保留假体清创术更好的结果,但应该优先选择一期翻修还是二期翻修,尚无数据支持。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 83%;反对: 11%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

双侧髌关节或膝关节置换术后感染对患者和外科医生来说都是一个罕见的治疗难题。然而,关于这一主题的文献是有限的,只有 2 个小宗病例系列研究和至少 9 个病例报告描述了同时发生的多个 PJI^[1-17]。治疗方案包括保留假体清创术、一期翻修和二期翻修。Wolff 等做了双侧 TKA 后 PJI 的最大病例数的研究,与保留假体清创术相比,同期进行的二期翻修结果更好^[6]。对于二期翻修的合并症、抗生素占位器植入的间隔期内患者活动受限以及双下肢负重受限,仍存在一定的担忧。Zeller 等对 16 例关节置换术后双侧假体周围感染的患者进行了一期翻修,取得了良好的效果,另一个中心报道了 2 例 THA 术后双侧感染的患者,行一期翻修后取得成功^[7,17]。

关节置换术后双侧 PJI 的外科治疗应考虑一些因素,如病原菌的毒性、内科合并症、患者年龄和功能状态。对于双侧急性血源性感染,一些学者实施了保留假体清创术后给予靶向抗生素治疗,但这些结果仅限于病例报告^[5,8-13,15,16]。对于慢性双侧 PJI,这些病例报告描述了与单侧感染常见的治疗方法相同的手段:行二期翻修,放置间质器,至少 6~8 周后再重新植入假体^[9,14,15]。在这一系列的研究中,有些选择双侧分次手术,每侧手术间隔几天,而有一些则进行同时双侧翻修手术。决定是否同时进行 PJI 双侧翻修手术还应考虑患者的合并症和功能状态。虽然只有一个小样本的回顾性病例研究,我们可以提出一个有限的建议,即翻修手术可能会改善结果,但是我们没有数据来推荐应选择一期还是二期翻修。

然而,我们确实认为,在同一次麻醉下对两个关节进行关节切除成形术,可对患者造成巨大的生理损伤,如果考虑一期进行双侧手术,应尽一切努力缩短手术时间和减少失血量。一些学者建议使用两个专家组同时进行手术。

(曹力·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 878-883.
- [2] Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH. Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 1469-1474.
- [3] Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS. Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 862-868.
- [4] Wigren A, Karlstrom G, Kaufer H. Hematogenous infection of total joint implants: a report of multiple joint infections in three patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 288-291.
- [5] Jafari SM, Casper DS, Restrepo C, Zmistowski B, Parvizi J, Sharkey PF. Periprosthetic joint infection: are patients with multiple prosthetic joints at risk? *J Arthroplasty.* 2012; 27: 877-80. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.002.
- [6] Wolff LH, Parvizi J, Trousdale RT, Pagnano MW, Osmon DR, Hanssen AD, et al. Results of treatment of infection in both knees after bilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A: 1952-1955.
- [7] Zeller V, Dedome D, Lhotellier L, Graff W, Desplaces N, Marmor S. Concomitant multiple joint arthroplasty infections: report on 16 cases. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 2564-2568. doi: 10.1016/j.arth.2016.02.012.
- [8] Porat MD, Austin MS. Bilateral knee periprosthetic infection with *Mycobacterium fortuitum*. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 787-789. doi: 10.1016/j.arth.2007.07.010.
- [9] Dauty M, Dubois C, Coisy M. Bilateral knee arthroplasty infection due to *Brucella melitensis*: a rare pathology? *Joint Bone Spine.* 2009; 76: 215-216. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.08.005.
- [10] Roerdink RL, Douw CM, Leenders AC a. P, Dekker RS, Dietvorst M, Oosterbos CJM, et al. Bilateral periprosthetic joint infection with *Ureaplasma urealyticum* in an immunocompromised patient. *Infection.* 2016; 44: 807-810. doi: 10.1007/s15010-016-0912-0.
- [11] Nemoto T, Yamasaki Y, Torikai K, Ishii O, Fujitani S, Matsuda T. [A case of MRSA infection in multiple artificial joints successfully treated with conservative medical treatment]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2012; 86: 411-414.
- [12] Volpin A, Kini SG, Berizzi A. Psoas muscle pyogenic abscess in association with infected hip arthroplasty: a rare case of simultaneous bilateral presentation. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-209711.
- [13] Gunaratne GDR, Khan RJK, Tan C, Gollidge C. Bilateral prosthetic hip joint infections associated with a Psoas abscess. A Case Report. *J Orthop Case Rep.* 2016; 6: 3-6. doi: 10.13107/jocr.2250-0685.472.
- [14] David J, Nasser RM, Goldberg JW, Reed KD, Earll MD. Bilateral prosthetic knee infection by *Campylobacter fetus*. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 401-405.
- [15] Rajgopal A, Panda I, Gupta A. Unusual *Salmonella typhi* periprosthetic joint infection involving bilateral knees: management options and literature review. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-221221.
- [16] Kibbler CC, Jackson AM, Grüneberg RN. Successful antibiotic therapy of clostridial septic arthritis in a patient with bilateral total hip prostheses. *J Infect.* 1991; 23: 293-295.
- [17] Pommepuy T, Lons A, Benad K, Beltrand E, Senneville E, Migaud H. Bilateral one-stage revision of infected total hip arthroplasties: report of two cases and management of antibiotic therapy. *Case Rep Orthop.* 2016; 2016. doi: 10.1155/2016/3621749.



5.2 清创保留假体

Marjan Wouthuyzen-Bakker, Ayman Ebied, Choe Hyonmin, Noam Shohat, Marei, Sameh

问题 1: PJI 患者行清创、抗生素治疗以及更换组配式部件的 DAIR 的适应证和禁忌证是什么？

建议: DAIR 在术后早期 PJI 和急性血源性播散型 PJI 中优势明显,这类感染的定义为感染症状出现的时间不超过 4 周,而且假体稳定。KLIC 和 CRIME 80 评分可能有助于患者失败风险分层。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 80%;反对: 18%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

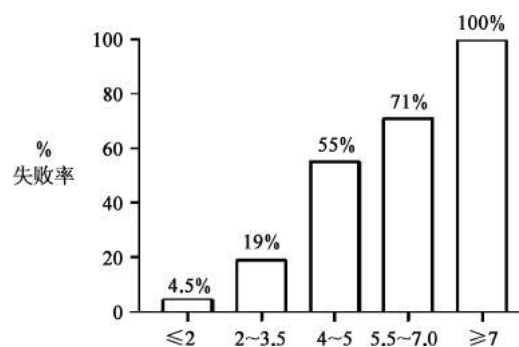
阐释

开放性保留假体清创术因可以保留具有正常功能的假体而被认为是一种破坏性更小的手术操作,摒弃了因移除假体及后续再手术所带来的并发症。虽然与翻修术相比,DAIR 仍然是一种可行的、并发症更少的替代治疗方案,但最近的研究表明,DAIR 的失败与之后的二期翻修^[1]的失败密切相关。

严格来说,DAIR 没有绝对禁忌证,但是若保留内植物会导致失败风险非常高时应避免该术式。因此,慢性感染应该被认为是 DAIR 的绝对禁忌证,这是因为在慢性感染中已形成成熟的生物膜,具有“持久性细胞”的存在,这排除了保留内植物而治愈的可能性^[2,3]。研究报道中的结果与该理论一致。Barberan 等研究中共纳入了 60 例葡萄球菌感染的老年患者,他们发现当症状持续时间超过 1 个月时,选择保守治疗而不移除内植物的失败率呈指数增加^[4]。尽管在最近一项对 29 例慢性感染患者的系统回顾中,DAIR 的有效率约为 50%,但平均随访时间仅为 1 年^[5]。清创术后延长抗生素治疗时间似乎并不能增加治愈的机会。Byren 等清楚地表明了延长抗生素治疗 6 个月以上只是单纯地延缓病情而不是真正清除了感染^[6]。因此,为了治愈感染,如果慢性感染的患者身体条件允许行较大的手术治疗,则应该行内植物移除的翻修手术。

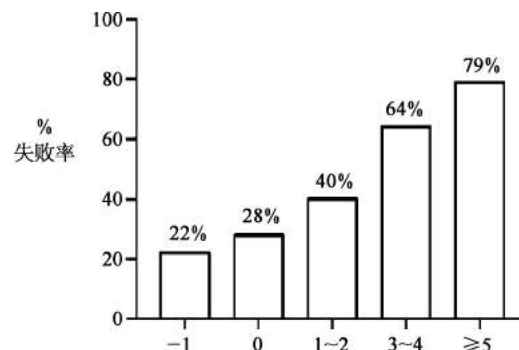
DAIR 应用于急性感染的失败率为 20%~70%,急性血源性感染(晚期急性)的治疗失败率更高。急性感染行 DAIR 的禁忌证存在争议。一般来说,所有急性感染如果内植物稳定则可以考虑行清创治疗,但是有些因素增加了术后失败的概率,这些因素包括宿主和内植物相关因素、感染的严重程度和广泛性、感染症状的持续时间、在清创过程中是否更换组配式部件及感染微生物的种类^[1,7-40]。为了避免术后的高失败风险,选择更有可能从翻修手术而不是 DAIR 中受益的患者会更有帮助。可应用术前风险评分来预测 DAIR 后的失败率,危险因素包括早期急性肝肾功能损伤、上一次手术史、是否应用骨水泥假体、CRP 值(KLIC 评分,图 2-5-2),以及是否为急性血源性感染

(CRIME 80 评分,图 2-5-3)^[27,30]。这些术前评分系统可用于临床实践中选择最适合行 DAIR 的患者。



K(肾)慢性肾功能衰竭	2
L(肝)肝硬化	1.5
I(上次手术):	
手术适应证: 骨折或者翻修	1.5
C 骨水泥假体	2
CRP>115 mg/L	2.5

图 2-5-2 KLIC 术前风险评分^[27,30]



C 慢性阻塞性肺气肿	2
CRP>150 mg/L	1
R 类风湿性关节炎	3
I 手术适应证: 骨折	3
M 男性	1
E 更换组配式部件	-1
80 年龄>80 岁	2

图 2-5-3 CRIME80 术前风险评分^[27,30]

(折振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1458-1466. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [2] Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections; bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78: 510-543. doi: 10.1128/MMBR.00013-14.
- [3] Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2: 114-122. doi: 10.1038/nrd1008.
- [4] Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006; 119: 993.e7-e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.036.
- [5] Maillet M, Pavese P, Bruley D, Seigneurin A, François P. Is prosthesis retention effective for chronic infections in hip arthroplasties? A systematic literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 1495-1502. doi: 10.1007/s10096-015-2388-8.
- [6] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [7] Grammatopoulos G, Bolduc M-E, Atkins BL, Kendrick BJL, McLardy-Smith P, Murray DW, et al. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a casecontrol study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 614-622. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0562.R2.
- [8] Zhang C, Yan CH, Chan PK, Ng FY, Chiu KY. Polyethylene insert exchange is crucial in debridement for acute periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2017; 30: 36-41. doi: 10.1055/s-0036-1579667.
- [9] Choi HR, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 961-969. doi: 10.1007/s11999-010-1679-8.
- [10] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Extaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [11] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention; the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 1742-1752. doi: 10.1093/cid/cix227.
- [12] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection; outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicenter study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [13] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection: treatment failure is high. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1154-1159. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.029.
- [14] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 847-855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [15] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Sakellariou VI, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop.* 2015; 39: 1203-1209. doi: 10.1007/s00264-015-2753-3.
- [16] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [17] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harnsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 471-478. doi: 10.1086/499234.
- [18] Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 857-864.e1-e4. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.003.
- [19] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang -H, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1036-1043. doi: 10.1086/605593.
- [20] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1395-1401. doi: 10.1093/jac/dkv481.
- [21] Puhto A-P, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop.* 2015; 39: 1785-1791. doi: 10.1007/s00264-015-2819-2.
- [22] Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015; 86: 457-462. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756.
- [23] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Tornero E, García E, et al. Efficacy of debridement in hematogenous and early post-surgical prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2011; 34: 863-869. doi: 10.5301/ijao.5000029.
- [24] El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29: 961-967. doi: 10.1007/s10096-010-0952-9.
- [25] Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 4772-4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
- [26] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998; 279: 1537-1541.
- [27] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 786.e9-786.e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.012.
- [28] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 334-340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [29] Grossi O, Asseray N, Bourigault C, Corvec S, Valette M, Navas D, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach; risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2593-2597. doi: 10.1093/jac/dkw202.
- [30] Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E, Ploegmakers JJW, Knobben BAS, de Vries AJ, et al. Predicting failure in early acute prosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics, and implant retention; external validation of the KLIC Score. *J Arthroplasty.* 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.041.
- [31] Hsieh PH, Huang KC, Shih HN. Prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis; an outcome analysis compared with controls. *PLoS ONE.* 2013; 8: e71666. doi: 10.1371/journal.pone.0071666.
- [32] Son WS, Shon OJ, Lee DC, Park SJ, Yang HS. Efficacy of open debridement and polyethylene exchange in strictly selected patients with infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2017; 29: 172-179. doi: 10.5792/ksrr.16.040.
- [33] Tornero E, Martínez-Pastor JC, Bori G, García-Ramiro S, Morata L, Bosch J, et al. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2014; 12: 129-134. doi: 10.5301/jabfm.5000209.
- [34] Bergkvist M, Mukka SS, Johansson L, Ahl TE, Sayed-Noor AS, Sköldenberg OG, et al. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection. *Hip Int.* 2016; 26: 138-143. doi: 10.5301/hipint.5000328.
- [35] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 439-444. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03244.x.
- [36] Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute hematogenous prosthetic joint infection; prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1789-1795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
- [37] Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1632-1637. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x.
- [38] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2016; 129: 221.e11-e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.
- [39] Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard JL, Chaplain JM, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Med Mal Infect.* 2016; 46: 39-43. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.007.
- [40] Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Maculé F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 930-933. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x.

问题 2: 为了提高手术成功率,急性 PJI 的患者应该急诊行 DAIR,还是术前实施患者优化后再考虑手术治疗?

建议: DAIR 虽不是一个急诊手术,但经过内科和外科优化后的急性感染患者应立刻手术。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 3%;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

目前,DAIR 应用于急性感染且假体没有松动的患者中^[1,2]。不同的研究报道的术后成功率为 16%~82%^[3-7]。关于 DAIR 的研究绝大多数集中于报道手术成功率,或评估与手术成功相关的危险因素^[2,4-6,8-16]。然而,这些研究都没有关注行 DAIR 的紧迫性。

DAIR 应该被认为是一种紧急状况但并非急症手术,这是因为从感染症状出现到手术的时间是影响手术成功的重要因素^[5]。已知影响 DAIR 预后的因素包括感染微生物的种类^[5,10,17-21]、治疗前症状持续时间^[4,7,11-13,17,20,21]、抗生素治疗的类型和持续时间^[6,14,22]、年龄^[11]、感染时 ESR 值^[4,13,19,20]、潜在的炎症状态^[4,19]、是否更换组配式部件,以及术前是否存在贫血等并发症^[24]。

禁忌行 DAIR 的准确阈值时间尚不确定。然而,症状持续时间少于 1 周行 DAIR 的成功率更高^[4,5,7,12,17,21]。此外,假体植入时间小于 15 天被认为是 DAIR 的成功因素^[25]。

患者自身的一般状况和内科合并症如果控制不好,可能会导致严重的并发症和手术失败。有些合并症(如类风湿关节炎),在清创术前并不能短期进行调整和控制。然而,营养不良、凝血功能障碍、贫血、高血糖和糖尿病的纠正仍需继续。对患者进行冲洗和清创而不处理潜在的凝血障碍可能会导致术后血肿形成以及相关不良并发症。因此,在患者行 DAIR 前,须解决诸如凝血障碍、营养状况不良、无法控制的高血糖(>200 mg/mL)、严重贫血(血红蛋白<10 mg/dL)和其他可逆性的疾病。

因此,我们建议对急性感染的患者需进行紧急评估,并从内科和外科手术的角度优化患者一般状况后再行手术治疗。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [2] Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M. Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee. *Infection*. 2014; 42: 511-519. doi: 10.1007/s15010-014-0584-6.
- [3] Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 101-104. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.028.

- [4] Kuiper JWP, Vos SJ, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention). *Acta Orthop*. 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [5] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection; treatment failure is high. *J Arthroplasty*. 2017. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.029.
- [6] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): Antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [7] Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*. 2017; 99B: 1458-1466. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [8] Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1632-1637. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x.
- [9] Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ*. 2009; 338: b1773. doi: 10.1136/bmj.b1773.
- [10] Duque AF, Post ZD, Lutz RW, Orozco FR, Pulido SH, Ong AC. Is there still a role for irrigation and debridement with liner exchange in acute periprosthetic total knee infection? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1280-1284. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.029.
- [11] de Vries L, van der Weegen W, Neve W, Das H, Ridwan B, Steens J. The effectiveness of debridement, antibiotics and irrigation for periprosthetic joint infections after primary hip and knee arthroplasty. A 15 years retrospective study in two community hospitals in the Netherlands. *J Bone Jt Infect*. 2016; 1: 20-24.
- [12] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 847-855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [13] Klare CM, Fortney TA, Kahng PW, Cox AP, Keeney BJ, Moschetti WE. Prognostic factors for success after irrigation and debridement with modular component exchange for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.004.
- [14] Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop*. 2015; 39: 1785-1791. doi: 10.1007/s00264-015-2819-2.
- [15] Sendi P, Lötscher PO, Kessler B, Graber P, Zimmerli W, Claus M. Debridement and implant retention in the management of hip periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2017; 99B: 330-336. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0609.R1.
- [16] Anagnostakos K. Can periprosthetic hip joint infections be successfully managed by debridement and prosthesis retention? *World J Orthop*. 2014; 5: 218. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.218.
- [17] Qasim SN, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement — a literature review. *SICOT - J*. 2017; 3: 2. doi: 10.1051/sicotj/2016038.
- [18] Choi HR, Von Knoch F, Kandil AO, Zurakowski D, Moore S, Malchau H. Retention treatment after periprosthetic total hip arthroplasty infection. *Int Orthop*. 2012; 36: 723-729. doi: 10.1007/s00264-011-1324-5.
- [19] Kuiper JW. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop*. 2014; 5: 667. doi: 10.5312/wjo.v5.i5.667.
- [20] Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012; 27. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.003.
- [21] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect*

- Dis. 2006; 42: 471-478. doi: 10.1086/499234.
- [22] Chaussade H, Uckay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by debridement and implant retention (DAIR): similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis.* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.
- [23] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [24] Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, Zurlo JJ, Davis CM. Preoperative anemia is associated with failure of open debridement polyethylene exchange in acute and acute hematogenous prosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.042.
- [25] Tornero E, Martínez-Pastor JC, Bori G, García-Ramiro S, Morata L, Bosch J, et al. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2014; 12: 129-134. doi: 10.5301/jabfm.5000209.

Jaime Lora-Tamayo, Benjamin Zmistowski, Mikel Mancheno-Losa

问题 3: 在行 DAIR 前鉴别出感染病原菌是否有助于指导术者决策? 如果是这样, 对于临床症状稳定的患者是否应该等到查明病原体再行手术?

建议: DAIR 前需要识别出感染病原菌。但是, 如果延迟手术会进一步促进生物膜的形成而影响手术治疗的效果, 则应该及时行手术干预。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 94%; 反对: 4%; 弃权: 2%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在假体相关的感染中, 建议使用对感染病原菌有效的靶向抗生素, 并能渗透到生物膜内^[1]。例如, 当感染性病原菌是对环丙沙星敏感的大肠埃希菌时, 术者通常会认为 DAIR 是可行的; 但如果感染菌为念珠菌属, 可能并不适合 DAIR。因此, 总体来讲, 需要在术前弄清感染病原菌。然而, 真正存在争议的是等待明确致病菌培养结果时, 是否会对 DAIR 的成功率和及时手术干预产生不利影响。回答这个问题需要清楚推迟 DAIR 的影响, 以及在不了解感染病原菌的情况下行 DAIR 的后果。

关于时间问题, IDSA 指南与其他学者共同建议, DAIR 应用于 PJI 的症状持续时间最长为 21 天^[1,2], 尽管在其他对比研究中尚未被认同, 但这个时间阈值与 Zimmerli 等开展的一项关于利福平应用的临床试验中使用的时间阈值相同, 该研究中仅纳入行 DAIR 且症状持续时间少于 21 天的患者^[3]。然而, 尚不清楚症状持续时间超过 21 天再行 DAIR 是否可行。为此, 许多观察性研究试图找到症状持续时间的准确阈值, 但出现了重复结果较差的高异质性人群。Brand 等在一组主要应用 β -内酰胺类抗生素治疗的葡萄球菌感染的患者中观察到, 尽管仅推迟 2 天行 DAIR, 但术后失败率显著升高^[4]。其他研究也发现, 症状持续时间较长且没有明确行 DAIR 的时间阈值的患者, 术后结果更差^[5-13]。

无法为 DAIR 建立一个最佳时间阈值可能有两个原因。首先, 更短的时间间隔内实施 DAIR 可能是患者疾病较严重的体现, 因为脓毒症或菌血症患者通常比病情稳定的患者更早接受手术。这些患者术后失败的可能性更高^[12,14], 导致得到症状持续时间短行 DAIR 与预后较差相矛盾的结果。其次, 症状的持续时间可能难以确定, 尤其

是术后患者的炎症反应及疼痛掩盖了本身的感染症状。在这些术后病例中, DAIR 之前假体植入的时间(即放置假体到清创的时间)可能是一个更可靠的指标。然而, 对于早期术后感染适合行 DAIR 的时间界定仍存在争议。虽然 IDSA 指南不推荐对首次关节置换超过 1 个月的感染患者行 DAIR^[2], 但其他重要研究和首届国际假体周围感染共识将此期限延长至 3 个月^[1,15]。之前两项较大的研究, 包括因葡萄球菌和链球菌感染而行 DAIR 的患者, 他们发现术后 1~3 个月内行 DAIR 与假体植入时间小于 1 个月行 DAIR 术后的感染复发率无明显差异^[12,13]。总的来说, 似乎可以合理地假设越早行 DAIR 预后就越好; 但尚无充分的证据建议对症状持续时间进行明确的限制, 超过这一限制, 就应避免行 DAIR。

考虑到这些因素, 问题又回到了感染微生物的类型及其抗生素敏感性对预后的影响上。除了一些特殊和罕见的情况外, 例如之前提到的真菌感染或其他多重耐药菌等, 对于微生物的类型对 DAIR 疗效影响的共识有限。DAIR 应用于不同常见病原微生物的临床成功率差异很大: 金黄色葡萄球菌为 13%~90%^[4,6,14,16-18], 革兰阴性杆菌为 27%~94%^[8,14,17], 链球菌为 40%~94%^[19-24]。迄今为止最大的观察性研究表明, 金黄色葡萄球菌^[12]治愈率为 55%, 链球菌^[18]治愈率为 58%, 肠球菌^[25]治愈率为 51%, 革兰阴性杆菌的治愈率为 68%(氟喹诺酮敏感组与氟喹诺酮耐药组相比, 治疗成功率有显著差异: 分别为 79%和 40%)^[26]。

DAIR 失败率约为 50%, 鉴于其高失败率, 是否应该杜绝应用该治疗方法仍存争议。在老年患者中, Fisman 等认为行 DAIR 术后每年的感染复发率约为 30%, 与二期翻修相比获益更多^[27]。术者应权衡 DAIR 的潜在优势(一次手术、保存骨量和更低的经济成本)^[28]和其高失败率。

就这一点而言,报道中的 DAIR 失败后的结局存在不一致的结果。Sherrel 等观察到,与直接行二期翻修术的患者相比,DAIR 后失败再行二期翻修的患者的感染复发风险更高^[29]。然而,这些结果被另外两项观察性研究所质疑^[30,31]。此外,这些研究认为 DAIR 失败后行二期翻修与直接行二期关节置换的患者比较,术后功能结果并无差异^[30,31]。

综上所述,当考虑行 DAIR 时,感染病原菌的类型为患者和术者决策治疗方案时提供了非常有价值的信息。然而,及时的手术干预也是非常重要的。因此,明确感染致病菌不应导致延误及时的手术干预。通常所关注的感染病原体本质上是具有毒力的,往往培养样本经过处理和培养后不久就会被识别出来。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [2] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection; clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [3] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections; a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group*. *JAMA*. 1998; 279: 1537-1541.
- [4] Brandt CM, Duffy MC, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 553-558. doi: 10.4065/74.6.553.
- [5] Burger RR, Basch T, Hopson CN. Implant salvage in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 105-112.
- [6] Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med*. 2006; 119: 993. e7-e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.036.
- [7] Geurts JAP, Janssen DMC, Kessels AGH, Walenkamp GHM. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop*. 2013; 84: 509-516. doi: 10.3109/17453674.2013.858288.
- [8] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.
- [9] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 471-478. doi: 10.1086/499234.
- [10] Schoifet SD, Morrey BF. Treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components. *J Bone Joint Surg Am*. 1990; 72: 1383-1390.
- [11] Tattevin P, Crémieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 292-295. doi: 10.1086/520202.
- [12] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Exaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [13] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention; the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1742-1752. doi: 10.1093/cid/cix227.
- [14] Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamad E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4772-4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
- [15] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [16] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [17] Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AWJ, Daffy JR, Choong PFM, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 586-591. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01691.x.
- [18] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 334-340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [19] Duggan JM, Georgiadis G, VanGorp C, Kleshinski J. Group B streptococcal prosthetic joint infections. *J South Orthop Assoc*. 2001; 10: 209-214; discussion 214.
- [20] Meehan AM, Osmon DR, Duffy MCT, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 845-849. doi: 10.1086/368182.
- [21] Everts RJ, Chambers ST, Murdoch DR, Rothwell AG, McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J Surg*. 2004; 74: 210-214. doi: 10.1111/j.1445-2197.2004.02942.x.
- [22] Zeller V, Lavigne M, Biau D, Leclerc P, Ziza JM, Mamoudy P, et al. Outcome of group B streptococcal prosthetic hip infections compared to that of other bacterial infections. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 491-496. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.11.010.
- [23] Sendi P, Christensson B, Uckay I, Trampuz A, Achermann Y, Boggian K, et al. Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *J Hosp Infect*. 2011; 79: 64-69. doi: 10.1016/j.jhin.2011.04.022.
- [24] Corvec S, Illiaquer M, Touchais S, Boutoille D, van der Mee-Quinet N, Quentin R, et al. Clinical features of group B Streptococcus prosthetic joint infections and molecular characterization of isolates. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 380-382. doi: 10.1128/JCM.00581-10.
- [25] Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodriguez-Pardo D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to Enterococcus sp. and predictors of failure; a multi-national study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1219-1224. doi: 10.1111/1469-0691.12721.
- [26] Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [27] Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 419-430. doi: 10.1086/318502.
- [28] Dzaja I, Howard J, Somerville L, Lanting B. Functional outcomes of acutely infected knee arthroplasty: a comparison of different surgical treatment options. *Can J Surg*. 2015 Dec; 58(6): 402-407.
- [29] Sherrell JC, Fehring TK, Odum S, Hansen E, Zmistowski B, Dennon A, et al. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and débridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 18-25. doi: 10.1007/s11999-010-1434-1.
- [30] Nodzo SR, Boyle KK, Nocon AA, Henry MW, Mayman DJ, Westrich GH. The influence of a failed irrigation and debridement on the outcomes of a subsequent 2-stage revision knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2508-2512. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.026.
- [31] Brimmo O, Ramanathan D, Schiltz NK, Pillai ALPC, Klika AK, Barsom WK. Irrigation and debridement before a 2-stage revision total knee arthroplasty does not increase risk of failure. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 461-466. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.044.

In Jun Koh, Adrian Taylor, Tae-Kyun Kim, Prashant Meshram

问题 4: 为了降低 SSI/PJI 的复发,DAIR 过程中是否需要更换所有的组配式部件(球头、内衬)?

建议: 是的,DAIR 过程中更换所有组配式部件可降低感染复发的风险。

证据等级：中等。

代表投票：同意：94%；反对：4%；弃权：2%。绝对多数，强烈共识。

阐述

早期 PJI 通常应用 DAIR。如果治疗成功，行 DAIR 的感染患者术后的功能结果和患者报告的结果与初次关节置换术后的结果相当^[1]。在此过程中，移除组配式部件可以使膝关节更好的显露(尤其是后方)，以便彻底地清创和清除潜在的生物负荷/生物膜。然而，在 DAIR 过程中，由于缺乏确凿的证据，很难判断更换组配式部件的必要性。

通过文献回顾发现，已有一些研究支持更换组配式部件以降低术后感染复发率^[1-7]。其中 6 项是回顾性研究，1 项是涉及 39 项回顾性病例对照和队列研究的 meta 分析^[7]。值得注意的是，这项 meta 分析中包含的所有研究均是回顾性的，这限制了该研究的证据等级。此外，在不同研究的不同队列中，行 DAIR 时组配式部件更换后的成功率差异很大(18%~83%)。这种巨大的差异表明 DAIR 的失败可能与多种因素有关，如病例选择、彻底的清创、微生物的种类和毒性、抗生素治疗方案选择和持续时间、治疗失败的定义等，而不仅仅是是否更换组配式部件。然而，最近一项研究对 THA 后感染行 DAIR 的相关研究进行了系统性回顾^[7]，他们发现更换了组配式部件的研究的成功率(73.9%)明显高于未更换组配式部件组的研究(60.7%)。一篇多中心文献综述^[5]报道了 349 例金黄色葡萄球菌感染的患者，包括髌关节和膝关节置换术后感染，他们发现更换组配式部件可降低 33% 的术后失败风险。此外，PJI 相关的文献综述^[8,9]和 Choi 等^[2]的研究表明，TKA 不更换聚乙烯衬垫是 DAIR 的一个独立失败危险因素(100%失败，相比而言，更换组配式部件有 59% 的成功率)。此外，最近的一项病例对照研究^[3]显示，在更换组配式部件的 DAIR 中，术后假体的 10 年生存率为 86%(与之相比，不更换组配式部件的 10 年生存率为 68%)，感染清除率提高了 4 倍。然而，还有一些研究认为更换组配式部件与 DAIR 更高的成功率无关^[8,10-15]。

现仅存一些证据等级为中等的研究表明，在 DAIR 中更换组配式部件可降低感染复发率。但由于现有研究缺乏设计良好的前瞻性随机对照试验和标准化的治疗方案，因此尚无确凿证据。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献：

- [1] Grammatopoulos G, Bolduc ME, Atkins BL, Kendrick BJL, McLardy-Smith P, Murray DW, et al. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a casecontrol study. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 614-622. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0562.R2.
- [2] Choi H-R, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 961-969. doi: 10.1007/s11999-010-1679-8.
- [3] Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection-an 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2248-2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066.
- [4] Kim JG, Bae JH, Lee SY, Cho WT, Lim HC. The parameters affecting the success of irrigation and debridement with component retention in the treatment of acutely infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 7: 69-76. doi: 10.4055/cios.2015.7.1.69.
- [5] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [6] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 1742-1752.
- [7] Tsang STJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 1458-1466. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [8] Qasim SN, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement — a literature review. *SICOT J.* 2017; 3: 2. doi: 10.1051/sicotj/2016038.
- [9] Kuiper JW, Willink RT, Moojen DJF, van den Bekerom MP, Colen S. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: review of current concepts. *World J Orthop.* 2014; 5: 667-676. doi: 10.5312/wjo.v5.i5.667.
- [10] Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M. Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee. *Infection.* 2014; 42: 511-519. doi: 10.1007/s15010-014-0584-6.
- [11] Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty: improved results with contemporary management. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2011-2018.
- [12] Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 22-26.
- [13] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 847-855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [14] Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 350-355. doi: 10.1128/AAC.02061-12.
- [15] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 786.e9-786.e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.012.

Wayne G. Paprosky, Evan Schwechter, Linda I. Suleiman, Jeremy Loloi, Foster Chen

问题 5：急性 PJI 行 DAIR 时最少需要使用多少冲洗液？

建议：我们建议急性 PJI 行 DAIR 时应使用 6~9 L 的冲洗液，包括生理盐水或消毒溶液，如无菌的稀释聚维酮碘。

证据等级：共识。

代表投票：同意：90%；反对：7%；弃权：3%。绝对多数，强烈共识。

阐释

到目前为止，还没有关于 PJI 行 DAIR 时所需要的最佳灌洗量的临床研究报道。然而，不同的机构采用不同的灌洗方案，报道了不同的结果。

很少有研究能提供关于关节置换术中的最佳灌洗量的相关数据，特别是在关节感染的治疗方面。在一项研究中，作者发现在关节置换术中应用 4 L 的无菌生理盐水脉冲冲洗，足够去除超过 1 μm 大小的骨头和 PMMA 碎片。作者从他们的结果推断，考虑到细菌的大小与颗粒相似，用相同的灌溉量可以有效地去除细菌^[1]。然而，他们的模型没有考虑到正在形成的细菌生物膜对感染的人工关节置换假体的影响。传统的观点认为，假体保留清创术可以降低细菌的负荷量，且在急性期是有效的，这是因为理论上细菌还没有形成多糖蛋白生物膜。在另一项研究中，作者使用体外模型确定了使用高压脉冲灌洗能有效移除关节假体表面的生物膜，即在 1 cm^2 的面积上使用 3 L 生理盐水冲洗由金黄色葡萄球菌生物膜覆盖的假体。他们发现，脉冲灌洗并不足以清除已经存在的生物膜。所需要的冲洗溶液量没有作为主要研究内容进行研究。此外，作者提醒不能将这些研究结果推断到临床情况中，因为他们的体外模型可能高估了 3 L 无菌盐水脉冲灌洗所清除的生物膜数量^[2]。研究人员发现比冲洗量更重要的是，葡萄

球菌感染、高的 ASA 评分或化脓更有可能引起最终失败。

我们对急性术后和血源性髋关节和(或)膝关节感染的开放性 DAIR 的相关文献进行了全面性的回顾，包括术中更换或不更换组配式部件的研究。检索的数据库包括：PubMed、Embase、Cochrane Review 和 Google Scholar。初始查询共计 664 篇文章。排除了文献综述和书籍章节，但这些来源的所有参考文献都被纳入筛选(1990~2017 年)。包括了所有 I~IV 级研究，记录了每个步骤使用的具体灌洗量、溶液类型、灌洗方式、添加剂的使用、I&D 的次数等。我们提供了一些案例，其中一些可能更换了组配式组件，但排除计划行分期手术的患者。总共 14 项研究符合上述标准(表 2-5-1)^[3-16]。

一般情况下，一次 DAIR 使用 6~9 L 溶液，14 项研究中有 12 项使用了高达 9L 或更多的冲洗溶液。在所有研究中，关于具体灌洗量的证据基础都不明确，原始文献和综述文献中关于具体灌洗量的建议均参考了以前发表的指南或各自的治疗方案^[17-22]。因此，本系统综述代表了文献中报道的实际灌洗量的整体情况。

目前还没有研究将必需的灌洗量与急性 PJI 行 DAIR 直接联系起来。根据之前的几项回顾性研究，我们推断在治疗急性感染时可能需要使用 6~9 L 灌洗液。未来需要针对灌洗液量的前瞻性研究以探索 DAIR 中最佳灌洗液量。

表 2-5-1 DAIR 相关研究

参考文献(作者,年)	研究设计	病例数 (急性 PJI)	灌洗液	添加剂	每台手术 冲洗量(L)	更换组 配式组件	感染控制 (%)
Mont 等(1997)	前瞻性	24	NS	无	10	是	83
Azzam 等(2010)	回顾性	104	NS	抗生素	9	部分	44
Estes 等(2010)	回顾性	20	橄榄香皂溶液	无	6~9	是	90
Koyonos 等(2011)	回顾性	102	NS	抗生素	9	否	35
Royo 等(2013)	回顾性	34	NS	聚维酮碘/双氧水	9	部分	74
Kim 等(2014)	回顾性	20	NS	聚维酮碘	6~9	是	100
Moojen 等(2014)	回顾性	68	NS	无	3~6	是	21
Koh 等(2015)	回顾性	52	NS	无	9	部分	71
Sousa 等(2016)	前瞻性	23	NS	氯己定	7	是	85
Tornero 等(2016)	回顾性	143	无菌水	无	6~9	否	88
Bryan 等(2017)	回顾性	90	NS	无	6~9	部分	87
Di Benedetto 等(2017)	回顾性	20	NS	聚维酮碘	6~9	是	80
Duque 等(2017)	回顾性	67	NS	聚维酮碘/次氯酸钠/杆菌肽	12	是	69
Narayanan 等(2017)	回顾性	55	N/A	无	9	是	60

参考文献:

- [1] Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Tomatsu T, Toyama Y. How much sterile saline should be used for efficient lavage during total knee arthroplasty? Effects of pulse lavage irrigation on removal of bone and cement debris. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 95-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.02.078>.
- [2] Urish KL, DeMuth PW, Craft DW, Haider H, Davis CM 3rd. Pulse lavage is inadequate at removal of biofilm from the surface of total knee arthroplasty materials. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1128-1132. doi: [10.1016/j.arth.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.12.012).
- [3] Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1022-1027. doi: [10.1016/j.arth.2010.01.104](https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.01.104).
- [4] Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty: improved results with contemporary management. *J Bone Joint Surg Am*. 2017; 99: 2011-2018.
- [5] Di Benedetto P, Di Benedetto ED, Salviato D, Beltrame A, Gisonni R, Cainero V, et al. Acute periprosthetic knee infection: Is there still a role for DAIR? *Acta Biomedica*. 2017; 88: 84-91. doi: [10.23750/abm.v88i2-S.6518](https://doi.org/10.23750/abm.v88i2-S.6518).
- [6] Duque AF, Post ZD, Lutz RW, Orozco FR, Pulido SH, Ong AC. Is there still a role for irrigation and debridement with liner exchange in acute periprosthetic total knee infection? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1280-1284.
- [7] Estes CS, Beauchamp CP, Clarke HD, Spanghel MJ. A two-stage retention debridement protocol for acute periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2029-2038. doi: [10.1007/s11999-010-1293-9](https://doi.org/10.1007/s11999-010-1293-9).
- [8] Kim JH, Chun SK, Yoon YC, Lakhota D, Shon WY. Efficacy of debridement for early periprosthetic joint infection after hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2014; 26: 227-234. doi: [10.5371/hp.2014.26.4.227](https://doi.org/10.5371/hp.2014.26.4.227).
- [9] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 847-855. doi: [10.1007/s00402-015-2237-3](https://doi.org/10.1007/s00402-015-2237-3).
- [10] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3043-3048. doi: [10.1007/s11999-011-1910-2](https://doi.org/10.1007/s11999-011-1910-2).
- [11] Moojen DJF, Zwiers JH, Scholtes VA, Verheyen CC, Poolman RW. Similar success rates for single and multiple debridement surgery for acute hip arthroplasty infection. *Acta Orthopaedica*. 2014; 85: 383-388. doi: [10.3109/17453674.2014.927729](https://doi.org/10.3109/17453674.2014.927729).
- [12] Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997; 12: 426-433. doi: [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(97\)90199-6](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(97)90199-6).
- [13] Narayanan R, Anoushiravani AA, Elbuluk AM, Chen KK, Adler EM, Schwarzkopf R. Irrigation and debridement for early periprosthetic knee infection: is it effective? *J Arthroplasty*. 2018. doi: [10.1016/j.arth.2017.12.039](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.12.039).
- [14] Royo A, Bertrand ML, Ramos L, Fernandez-Gordillo F, Guerado E. Is there still a place for continuous closed irrigation in the management of periprosthetic total knee infection? *Open Orthop J*. 2013; 7: 205-210.
- [15] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1395-13401. doi: [10.1093/jac/dkv481](https://doi.org/10.1093/jac/dkv481).
- [16] Laffer RR, Ruef C. Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Z Rheumatol*. 2006; 65(1): 12, 14-17.
- [17] Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical treatment of prosthetic joint infections of the hip and knee: changing paradigms? *J Arthroplasty*. 2015; 30: 912-918. doi: [10.1016/j.arth.2015.03.014](https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.014).
- [18] Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1255-1261. doi: [10.1016/j.arth.2016.10.011](https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.10.011).
- [19] Martínez-Pastor JC, Maculé-Beneyto F, Suso-Vergara S. Acute infection in total knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *Open Orthop*. 2013; 7: 197-204. doi: [10.2174/1874325001307010197](https://doi.org/10.2174/1874325001307010197).
- [20] Volpin A, Sukeik M, Alazzawi S, Haddad FS. Aggressive early debridement in treatment of acute periprosthetic joint infections after hip and knee replacements. *Open Orthop*. 2016; 10: 669-678. doi: [10.2174/1874325001610010669](https://doi.org/10.2174/1874325001610010669).
- [21] Parvizi J, Cavanaugh PK, Diaz-Ledezma C. Periprosthetic knee infection: ten strategies that work. *Knee Surg Relat Res*. 2013; 25: 155-164. doi: [10.5792/ksrr.2013.25.4.155](https://doi.org/10.5792/ksrr.2013.25.4.155).
- [22] Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 20-29. doi: [10.1302/0301-620X.97B10.36475](https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B10.36475).

Leo Whiteside, Briande Beaubien, Kimberly E. Martin, Christopher Ferry

问题 6: PJI 的患者行 I&D 后,在关节腔内直接注射抗生素是否有作用?

建议: 在感染部位达到抗生素 MBEC 的概念是引人注目的。尽管有回顾性研究报道了良好的结果,但由于所用抗生素的异质性、缺乏对照组和队列人数较少等原因,常规应用关节内注射抗生素治疗 PJI 并不合理。因此需要前瞻性随机对照试验来支持常规使用关节内抗生素作为 PJI 的独立或辅助治疗。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 92%;反对: 6%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前已发表的关于 PJI 的患者行 I&D 后关节内注射抗生素的证据仅限于小病例系列和回顾性队列研究。所有研究的作者都希望在感染部位能获得比全身治疗更高浓度的抗生素。PJI 与生物膜的存在密切相关,而位于生物膜基质内的固着细菌比浮游细菌更难根除^[1-7]。在感染的治疗中,生物膜是引起细菌对抗生素耐药最重要的因素。虽然合适的抗生素浓度可以阻止生物膜的形成,但清除已形成的生物膜是另一个问题。清除受生物膜保护的细菌所需要的抗生素浓度比浮游形式的最低抑菌浓度大几个数量级,以清除受多糖-蛋白质复合物保护的耐药生物体。

系统的文献综述显示,生物膜包裹的细菌需要抗生素的 MBEC,要比有效清除浮游细菌的 MIC 高几个数量级(100~1 000+) (表 2-5-2)。目前,无全身毒性反应的传统静脉抗生素治疗无法达到关节感染部位的 MBEC (表 2-5-2)。静脉类抗生素一般在滑膜液中可以达到 MIC 的 2~3 倍,而达不到 MBEC。

虽然已经做了大量的工作来开发辅助剂型(如抗菌肽和螯合剂),以减少生物膜细菌对抗生素的耐药性,但目前临床唯一可行的方法是将抗生素直接应用于内植物所在的受感染关节,以达到足够高的浓度,接近 MBEC。作为治疗 PJI 的一部分,使用抗生素浸渍的 PMMA 间置器是最常用的方法,可以将抗生素直接应用到关节。尽管在使

表 2-5-2 有效血药浓度范围、毒性、MBEC、抗生素治疗被生物膜包裹的细菌 MIC

抗生素	有效血药浓度范围	毒性血浆浓度	金黄色葡萄球菌		MRSA		铜绿假单胞菌		表皮葡萄球菌		大肠埃希菌	
			MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC	MIC	MBEC
阿奇霉素	0.04~1	—			512	5 120		2 560				
头孢他啶	<150	—					1~4	2 560~5 120				
环丙沙星	2.5~4	11.5			0.06~>32	256~1 280	0.25~2	80~1 280				
克林霉素	<0.5	—			0.015~0.06	64~>1 024						
黏菌素	1~4	—										
达托霉素	6~10	—	0.25	600	0.125	1 014						
多西环素	<10	30			0.064~0.125	64~128						
红霉素	0.5~6	12~15	1	6 400	0.12~>256	64~>1 024		2 560				
庆大霉素	5~10	12	1	6 400	0.06~64	1~>256		512xMIC				
利奈唑胺	0.5~4	—	1	6 400	1~2	4~>1 024						
哌拉西林	5~20	—					4~128	>5 120				
利福平	0.1~10	204	0.16	40								
妥布霉素	5~10	12~15	1	160~4 000	1	≥8 000	0.2~16		32	≥8 000		
万古霉素	小于 5~10	30	2	2 000~8 000	0.25~2	2 000~8 000		250~2 560	2	1 000~8 000	2	62.5~125

用负载抗生素的间置器时关节内抗生素的浓度明显提高,但仍比清除生物膜所需的浓度低一个数量级(或许是数千倍)。局部使用 ALBC 中的抗生素并不能持续足够的时间,大多数的洗脱发生在第 48~72 小时,到第 5 天,这种浓度通常达不到治疗剂量^[8]。因此时间是治疗生物膜的一个重要因素,长时间暴露在高浓度的抗生素环境中可以提高达到 MBEC 的能力。

通过输液泵直接向关节腔内输注抗生素可以在较长时间内达到极高的局部抗生素水平。此外,当抗生素通过外部装置输送时,如果发生毒性或过敏反应时可以立即停止使用。Perry 等于 1992 年首次描述关节内输注抗生素^[9]。他们使用可植入的泵,从伤口表面插入导管,将 200~350 mg 阿米卡星以 50 mg/mL 的稀释量输送给 72 名急性感染患者,疗程为 8~15 周。在这些患者中,49 例接受清创并保留了假体,23 例在首次清创后移除了假体。他们仅对其中 12 名患者(10 个膝和 2 个髌,平均年龄 59 岁)进行了详细的报道,这些患者没有感染病史,并进行了 37 个月的随访。用伤口引流液或滑膜液来评估局部抗生素水平(150~1 688 μg/mL)。除 1 例血清浓度上升至 13 μg/mL 外,其余均为 10 μg/mL。2 例患者发生复发性感染,1 例为金黄色葡萄球菌感染,另 1 例在金黄色葡萄球菌感染的基础上合并有表皮葡萄球菌感染。在 49 例保留假体的患者中,38 例患者没有感染,但是随访时间为 1~58 个月。

Fukagawa 等报道了他们 15 例(16 个膝)PJI 且假体稳定患者的治疗经验^[10]。其中 8 例患者中发现了致病微生物,并行滑膜切除、清创、更换聚乙烯衬垫、保留假体治

疗。在 5 例肿瘤型假体患者中,锚被保留。他们经皮插入希克曼导管并将生物特异性抗生素(如果有生物体培养出来)每天 2 次注入关节腔内直至临床感染症状消失,同时 WBC 计数、CRP 和 ESR 正常时拔出导管。平均输注时间为(20.8±11.7)天。关节内使用的抗生素为:阿米卡星(400 mg/d)、庆大霉素(80 mg/d)和阿贝卡星(200 mg/d)。血清抗生素水平未见报道。所有患者还接受了 1~3 个月的静脉或口服抗生素治疗。术后随访 46.7 个月(±25.7 个月),所有患者均无感染,临床痊愈。然而,接受肿瘤假体治疗的 5 个膝关节中,有 4 个在平均 28.3 个月(±26.1 个月)后感染复发。这些患者再次接受 13~22 天的关节腔内抗生素治疗,最后随访感染被清除。导管部位无局部毒性或感染报道。

Tsumura 等^[11]报道了对 10 例早期膝关节 PJI 患者行 7~29 天的持续、高浓度抗生素灌洗治疗。抗生素通过行清创、保留假体手术后植入的塞勒姆双腔导管注入。10 例患者中有 8 例没有感染,能够保留原来的假体。仅有的两例失败的患者感染 MRSA。使用的抗生素有:克林霉素、阿米卡星、头孢替安、亚胺培南、阿贝卡星、哌拉西林、头孢唑林、氨苄西林和万古霉素。他们没有对血清或滑膜液抗生素水平的报道。

Whiteside 等在最近的两篇文章中报道了 18 例复发性膝关节 PJI 患者的回顾性队列研究,其中行一期(10 例)或二期(8 例)膝关节翻修治疗,包括 3 例患者需要肢体延长和软组织扩张术^[12,13]。使用希克曼导管进行关节内抗生素输注,作为精细清创的辅助手段。作者将 100 mg 的

万古霉素或 20 mg 的庆大霉素溶于 3 mL 盐水注射到关节腔,每 12 或 24 小时监视,一旦伤口稳定及干燥,随后增加剂量至 500 mg 的万古霉素或 80 mg 的庆大霉素溶于 8 mL 盐水注射。术后给予 1 g 万古霉素和 80 mg 庆大霉素静滴 48 小时。关节内抗生素持续注射 6 周,关节内万古霉素浓度水平为 10 233~20 167 mg/L。平均血清万古霉素高峰和低谷水平分别是 $(4.1 \pm 1.2) \mu\text{g/mL}$ 和 $3.3 \mu\text{g/mL}$ 。由于抗生素水平的过度升高,其中 3 个患者不得不减少抗生素的剂量。随访时间为 2.3~12 年,平均 6.1 年。一例患者在术后 13 个月感染复发。没有其他患者出现临床或血清学感染的迹象,也没有患者需要长期抗生素抑制。同样的,Roy 等在怀特塞德研究队列的一组患者中比较了静脉与关节内给药时滑膜液抗生素浓度的对比,发现关节内的抗生素输注时平均关节内万古霉素浓度的峰值为 $(9 242 \pm 7 608) \text{mg/L}$,而静脉用药时关节内的平均药物浓度为 $6.8 \mu\text{g/mL}$ ^[14]。这些数据合理肯定地表明,关节内直接输注抗生素对治疗耐药微生物具有显著的益处,但肯定不会达到同一中心进行随机对照研究的证据水平。

再感染后的翻修,二期翻修术是一个特别具有挑战性的临床问题,当发生多次失败时翻修会更困难。使用抗生素间置器的并发症发生率很高,包括脱位、骨折以及间置器移位伴随的骨量丢失,在考虑行第二阶段二期翻修时必须要注意到这些问题。在这种情况下,关节内注射抗生素可能有助于降低发病率。Antony 等对 57 例平均年龄 65 岁的膝关节、髌关节或肩关节 PJI 一期或二期翻修失败的患者,将关节内抗生素注射作为一期翻修的辅助手段^[15]。使用希克曼导管在关节内注射 4~6 周的特异性抗生素。每天 1~2 次,没有全身抗生素应用。关节内抗生素的剂量被确定为 50% 的血清剂量。将感染清除定义为培养阴性,ESR、CRP 正常,随访 11 个月,89.5% 的患者被成功治愈。未收集滑膜抗生素水平。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Abdi-Ali A, Mohammadi-Mehr M, Agha Alaci Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27: 196-200. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.10.007.
- [2] Castaneda P, McLaren A, Tavaziva G, Overstreet D. Biofilm antimicrobial susceptibility increases with antimicrobial exposure time. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 1659-1664. doi: 10.1007/s11999-016-4700-z.
- [3] Dosler S, Karaaslan E. Inhibition and destruction of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by antibiotics and antimicrobial peptides. *Peptides*. 2014; 62: 32-37. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.021.
- [4] Goel S, Mishra P. Thymoquinone inhibits biofilm formation and has selective antibacterial activity due to ROS generation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102: 1955-1967. doi: 10.1007/s00253-018-8736-8.
- [5] Regenthal R, Krueger M, Koeppl C, Preiss R. Drug levels; therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit Comput*. 1999; 15: 529-544.
- [6] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care*. 2012; 16: R136. doi: 10.1186/cc11441.
- [7] Marques C, Tasse J, Pracros A, Collin V, Franceschi C, Laurent F, et al. Effects of antibiotics on biofilm and unattached cells of a clinical *Staphylococcus aureus* isolate from bone and joint infection. *J Med Microbiol*. 2015; 64: 1021-1026. doi: 10.1099/jmm.0.000125.
- [8] Kuechle DK, Landon GC, Musher DM, Noble PC. Elution of vancomycin, daptomycin, and amikacin from acrylic bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 302-308.
- [9] Perry CR, Hulseley RE, Mann FA, Miller GA, Pearson RL. Treatment of acutely infected arthroplasties with incision, drainage, and local antibiotics delivered via an implantable pump. *Clin Orthop Relat Res*. 1992; 216-223.
- [10] Fukagawa S, Matsuda S, Miura H, Okazaki K, Tashiro Y, Iwamoto Y. High-dose antibiotic infusion for infected knee prosthesis without implant removal. *J Orthop Sci*. 2010; 15: 470-476. doi: 10.1007/s00776-010-1487-8.
- [11] Tsumura H, Ikeda S, Ono T, Itonaga I, Taira H, Torisu T. Synovectomy, debridement, and continuous irrigation for infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2005; 29: 113-116. doi: 10.1007/s00264-004-0626-2.
- [12] Whiteside LA, Peppers M, Nayfeh TA, Roy ME. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in TKA treated with revision and direct intra-articular antibiotic infusion. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 26-33. doi: 10.1007/s11999-010-1313-9.
- [13] Whiteside LA, Nayfeh TA, LaZear R, Roy ME. Reinfected revised TKA resolves with an aggressive protocol and antibiotic infusion. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 236-243. doi: 10.1007/s11999-011-2087-4.
- [14] Roy ME, Peppers MP, Whiteside LA, Lazear RM. Vancomycin concentration in synovial fluid; direct injection into the knee vs. intravenous infusion. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 564-568. doi: 10.1016/j.arth.2013.08.017.
- [15] Antony SJ, Westbrook RS, Jackson JS, Heydemann JS, Nelson JL. Efficacy of single-stage revision with aggressive debridement using intra-articular antibiotics in the treatment of infected joint prosthesis. *Infect Dis (Auckl)*. 2015; 8: 17-23. doi: 10.4137/IDRT.S26824.

Rafael J. Sierra, George Babis, Jean Noël Argenson

问题 7: DAIR 能否用于 UKA 后急慢性感染的患者?

建议: 如果 UKA 后发生急性感染,可以考虑尽早行 DAIR。然而,如果初始治疗无效或存在慢性感染,则应移除植入的假体,转换成一期或二期 TKA,并联合抗生素应用。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 96%;反对: 2%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

UKA 翻修的主要原因是假体松动、骨关节炎进展到另一间室和感染^[1]。UKA 术后感染发生率为 0.2%~

1%,低于 TKA 后报道的感染率^[1,2]。UKA 感染的一个显著特征是涉及到假体和自身的软骨^[1]。这部分归因于微创切口的使用,对邻近软组织的损伤更小,以及骨和韧带结构的保留^[3]。

表 2-5-3 UKA 感染病例的文献摘要

作者/年	病例数(感染 UKA 病例)	失败 DAIR	治疗	失败	随访
Labruyere (2015) ^[1]	9	5	一期转换为 TKA(9)	0	平均 60 个月
Bohm (2000) ^[4]	2(0.7%的感染率)	?	一期(1) 二期(1)	1(膝上截肢)	平均 4 年
Saraglia (2013) ^[5]	8(占失败 UKA 的 2%)	?	?	?	?
Kim (2016) ^[3]	5(0.3%的感染率)	?	二期(5)	?	?

UKA 术后发生急性感染时,可早期冲洗和清创,并联合使用抗生素治疗。然而,如果初始治疗失败或出现慢性感染,则应移除植入的假体,并进行一期或二期的翻修手术^[3]。Labruyere 等报道了 9 例 UKA 术后感染行一期 I&D、TKA 并术后联合 3 个月抗生素^[1]最终失败的患者。值得注意的是,这些失败的病例中有 5 例是首次行 DAIR。Kim 等报道了 5 例 UKA 术后感染病例行二期翻修术转换成 TKA^[3]。Bohm 等报道了 2 例 UKA 后感染的患者,其中 1 例行一期翻修转换成 TKA 成功;另一个接受二期翻修转换成 TKA,但感染未能控制,最终行膝上截肢^[4]。

由于关于 UKA 因感染失败的研究只有 5 篇,且感染率很低(表 2-5-3),因此 UKA 后感染是否可以行 DAIR 的证据等级较弱。在一项研究中^[1],两个 UKA 术后感染的病例是在植入 UKA 之前已有创伤后感染,情况更加复杂,这可能容易导致治疗的失败。尚无文献直接评价 DAIR 在 UKA 中的作用。然而,2 例患者因骨关节炎进展而导致后续失败(生存率 49%),平均时间为 3 年。因此,我们建议 UKA 术后发生感染的患者可行一期或二期

翻修手术转换成 TKA,这将降低未来额外翻修的可能性,及预防相关并发症的发生。

通常,对于感染初期的治疗,术者应该优先评估 UKA 功能、假体位置、固定情况以及膝关节间室的条件,从而决策 UKA 感染患者行 DAIR 是否合适。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Labruyère C, Zeller V, Lhotellier L, Desplaces N, Léonard P, Mamoudy P, et al. Chronic infection of unicompartmental knee arthroplasty: onestage conversion to total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101: 553-557. doi: 10.1016/j.otsr.2015.04.006.
- [2] Vasso M, Corona K, D'Apolito R, Mazzitelli G, Panni AS. Unicompartmental knee arthroplasty: modes of failure and conversion to total knee arthroplasty. *Joints.* 2017; 5: 44-50. doi: 10.1055/s-0037-1601414.
- [3] Kim KT, Lee S, Lee JI, Kim JW. Analysis and treatment of complications after unicompartmental knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2016; 28: 46-54. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.1.46.
- [4] Böhm I, Landsiedl F. Revision surgery after failed unicompartmental knee arthroplasty: a study of 35 cases. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 982-989.
- [5] Saraglia D, Bonnin M, Dejour D, Deschamps G, Chol C, Chabert B, et al. Results of a French multicentre retrospective experience with four hundred and eighteen failed unicompartmental knee arthroplasties. *Int Orthop.* 2013; 37: 1273-1278. doi: 10.1007/s00264-013-1915-4.

Dwikora Novembri Utomo, Nicolaas Budhiparama, Andrew Battenberg, Ferdiansyah Mahyudin, KuKuh Dwiputra Hernugrahanto, I. Lumban-Gaol

问题 8: DAIR 可以用于治疗肿瘤型假体植入后的急性感染吗?

建议: DAIR 是肿瘤型假体植入后急性感染的一种可行方案。因为缺乏治疗方案之间比较,以及证实哪种治疗方案更佳的数据,DAIR 的有效性尚不清楚。治疗方案的选择必须具体情况具体分析,并考虑患者潜在的一般身体状况、感染史、病原微生物特点和手术史。DAIR 最适合没有复杂因素(如由高毒力或耐药菌引起的广泛的全身感染)的急性感染。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 96%;反对: 1%;弃权: 3%。全体一致,一致共识。

阐释

肿瘤型假体植入后的急性感染是一种严重的术后并发症,治疗非常困难^[1]。据报道,应用肿瘤型假体的患者术后感染率为 3%~30%^[1-3]。原则上,对肿瘤型假体急性感染的治疗与其他急性感染的治疗相似,不同之处是具有更大的潜在空间和软组织感染负担,需要更广泛的暴露和

清创^[4,5]。手术选择包括 DAIR^[6-8]、一期翻修手术^[4]、间隔期应用骨水泥占位器的二期翻修^[9-11]、关节融合术和截肢^[5,8]。然而,关于这些不同手术方案预后的数据非常有限^[1,9]。相关治疗方案比较的研究数据很少的原因是,肿瘤假体的适应证很窄以及患者的临床异质性很大^[5]。此外,治疗细节差异很大,尤其是 DAIR。有关清创灌洗液的类型、是否更换组配式部件、局部和系统性抗生素的使用

及持续时间等具体信息常常没有详细描述。

二期翻修仍是治疗 PJI 的首选治疗方法^[8-10]。然而,二期翻修明显增加了手术和围术期的风险,并且在相当长的一段间隔期内活动减少,这增加了术者对其他可替代手术的兴趣,如 DAIR。DAIR 颇具吸引力的原因是它可以避免不必要的假体取出,不必要的假体取出可能会导致进一步的骨丢失和骨折^[6,11,12]。此外,DAIR 操作更加简单、成本更低并可显著缩短住院时间。尝试做 DAIR 的总体目标应该是选择最有可能通过该术式治疗成功的患者。

Sujith 等总结了 DAIR 的绝对禁忌证和相对禁忌证^[13]:绝对禁忌证为假体松动、软组织覆盖和骨水泥壳不完整。相对禁忌证包括存在窦道、MRSA 和 MSSA 感染、既往有关节翻修史、免疫抑制、类风湿关节炎、多重感染、菌血症、CRP>100 mg/L、ESR>60 mm/h、两次或两次以上的清创和症状持续时间大于 3 周。

决策是否实施 DAIR 也可以基于感染的分类。根据 Pilge 等研究,如果术中培养呈阳性但没有其他感染表现(Tsukayama I 型),可尝试保留假体,术后建议延长全身抗生素治疗。对于 II 型或 III 型感染(术后早期感染或急性血源性感染),若假体稳定也应该尝试保留假体。如果影像学检查存在假体松动的征象,必须行一期或二期翻修术^[14,15]。

在 DAIR 过程中,彻底的清创是手术成功的关键。在固定良好的假体周围所有的感染以及坏死的组织都需要清除。保留的部分需经过灌洗和擦洗以去除生物膜^[11,13]。术中可使用多种抗菌溶液,包括稀释的碘伏和达金溶液。应用感染病原菌敏感的全身性抗生素以及联合应用利福平治疗葡萄球菌感染对治疗的成功也非常重要^[6]。延长抗生素使用或长期的抗生素压制可能也是手术成功必不可少的因素。除了全身抗生素使用外,还应考虑局部抗生素应用。组配式部件和肿瘤型假体暴露的金属可以用 ALBC 覆盖,然而尚无临床证据比较这种方法与单纯更换组配式部件相比哪种方法效果更好。

导致治疗失败的最重要因素是症状持续时间较长、初次关节置换术后时间较长、需要多次清创、保留组配式部件和 MRSA 感染^[6,11,12]。如果 DAIR 失败,应行一期或二期翻修术^[11,13]。

总的来说,DAIR 是治疗肿瘤型假体植入后急性感染的一种可选择的治疗手段,在特定的和非复杂的患者中有不同的成功率。这些病例间固有的异质性使比较变得非常困难,在选择治疗方法时往往存在一定程度的个体化。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Ercolano LB, Christensen T, McGough R, Weiss K. Treatment solutions are unclear for perimegaprosthesis infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3204-3213. doi: 10.1007/s11999-013-2852-7.
- [2] Harges J, Gebert C, Schwappach A, Ahrens H, Streitburger A, Winkelmann W, et al. Characteristics and outcome of infections associated with tumor endoprostheses. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2006; 126: 289-296. doi: 10.1007/s00402-005-0009-1.
- [3] Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 418-429. doi: 10.2106/JBJS.J.00834.
- [4] Holzer G, Windhager R, Kotz R. One-stage revision surgery for infected megaprostheses. *J Bone Joint Surg Br.* 1997; 79: 31-35.
- [5] Kapoor SK, Thiyam R. Management of infection following reconstruction in bone tumors. *J Clin Orthop Relat Res Trauma.* 2015; 6: 244-251. doi: 10.1016/j.jcot.2015.04.005.
- [6] Kuiper JW, Willink RT, Moojen DJF, van den Bekerom MP, Colen S. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: review of current concepts. *World J Orthop.* 2014; 5: 667-676. doi: 10.5312/wjo.v5.i5.667.
- [7] Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [8] McDonald DJ, Fitzgerald RH, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71: 828-834.
- [9] Eralp L, Ozger H, Kocaoglu M. Treatment strategies for infected megaprosthesis. *Orthopaedic Proceedings.* 2009; 91-B: 301-301. doi: 10.1302/0301-620X.91BSUPP_IL0910301a.
- [10] Harges J, Ahrens H, Goshager G, Nottrott M, Dieckmann R, Henrichs MP, et al. [Management of complications in megaprostheses]. *Unfallchirurg.* 2014; 117: 607-613. doi: 10.1007/s00113-013-2477-z.
- [11] Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection — an 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2248-2255.
- [12] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [13] Kendoff D, Morgan-Jones R, Haddad FS, editors. *Periprosthetic Joint Infections: Changing Paradigms.* Springer International Publishing; 2016.
- [14] Pilge H, Gradl G, von Eisenhart-Rothe R, Gollwitzer H. Incidence and outcome after infection of megaprostheses. *Hip Int.* 2012; S83-S90. doi: 10.5301/HIP.2012.9576.
- [15] Brandt CM, Duffy MC, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 553-558. doi: 10.4065/74.6.553.

Marjan Wouthuyzen-Bakker, Alex Soriano

问题 9: DAIR 成功治疗急性 PJI 的关键因素有哪些?

建议:

(1) 以下因素已被证实与假体保留清创术成功治疗急性感染相关: ① 清创过程中更换组配式部件。② 7 天内行清创术,但最好在症状出现后尽快进行。③ 对于敏感葡萄球菌感染的患者,在抗生素方案中加入利福平,特别是在与氟喹诺酮联合使用时。④ 氟喹诺酮类抗生素治疗敏感革兰阴性杆菌感染的患者。

(2) 以下因素已被证明与假体保留清创术治疗急性假体周围感染的失败相关: ① 宿主相关因素: 类风湿关节炎、

老年、男性、慢性肾衰竭、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病。② 假体适应证：之前因骨折行关节置换术、骨水泥型假体、翻修假体。③ 体现感染严重性的临床表现：高 CRP、高培养液细菌浓度和菌血症。④ 致病微生物：金黄色葡萄球菌和肠球菌。

证据等级：中度。

代表投票：同意：92%；反对：5%；弃权：3%。绝对多数，强烈共识。

阐释

DAIR 的成功取决于多种宿主和假体相关因素、临床表现、术中情况、致病微生物及其抗生素敏感性和抗生素方案。值得注意的是，一些研究中所描述的与治疗结果相关的因素，但在其他研究中却并未发现相关性。大多数与 DAIR 成功相关的因素都在回顾性研究中得到证实，导致选择性偏倚的风险很高，尤其是涉及治疗策略的因素。因此，需要前瞻性研究证实大多数报道中的相关变量，解释这些风险因素时应考虑到不同队列人群之间的差异。此外，DAIR 的成功与否取决于治疗失败的定义和随访时间的长短，这些因素在不同研究中亦不相同。

提高治疗成功率的因素

组配式部件的更换。与假体的金属部件相比，在聚乙烯上检测到的细菌负载更高，这可能是由于其粗糙的表面有利于细菌的附着^[1]。因此，更换组配式部件可以减少外源物表面的生物膜含量。此外，在 DAIR 中移除组配式部件，即股骨头和(或)聚乙烯内衬，可以更好地到达关节囊以便彻底的清创。Tsang 等回顾了 1977~2015 年发表的所有关于髌关节 PJI 行 DAIR 的队列研究。在这些研究中，所有进行组配式部件更换的 DAIR 的成功率为 73.9% (471/637 例；95% CI 70~77)，而保留组配式部件的 DAIR 的成功率为 60.7% (245/404；95% CI 56~65) ($P < 0.0001$)^[2]。此外，Grammatopoulos 等回顾了 82 例急性髌关节感染的患者发现，更换组配式部件的 DAIR 成功率为 93.3%，保留组配式部件的治疗成功率为 75.7% ($P = 0.02$)^[3]。较小的关于急性膝关节 PJI 的研究亦得到相同的结果^[4,5]。评价髌、膝关节 PJI 行 DAIR 的多中心大样本队列研究也证实了更换组配式部件是治疗成功的关键预测因素，包括 MRSA 和 MSSA 感染 ($n = 345$, $HR 0.65$, $P < 0.026$)^[6]、链球菌感染 ($n = 462$, $HR 0.60$, $P < 0.01$)^[7] 和单纯晚期急性感染 ($n = 340$, $OR = 0.35$, $P = 0.02$)。

症状出现后 7 天内行 DAIR。多项研究表明，与治疗失败的患者相比，DAIR 成功的患者症状持续时间明显更短^[8-13]。在大多数研究中，治疗成功与失败之间最显著的差异是症状持续时间 1 周内作为最佳时间阈值^[3,10,11,14,15]。Urish 等报道了 216 例膝关节 PJI 的患者出现症状后 1 周内行 DAIR，治疗成功率为 53.2%。此外，在本研究的多因素分析中还发现，延迟至症状出现后 2 周行 DAIR 增加了失败风险 ($HR 1.68$)，延迟至症状出现后 4 周后的失败风险会进一步增加 ($HR 2.34$,

$P = 0.002$)^[14]。Grammatopoulos 等报道称，82 例髌关节 PJI 患者在症状出现后 1 周内行 DAIR 的成功率为 90.7%，而在症状出现 1 周后行 DAIR 的成功率为 75.0% ($P = 0.05$)^[3]。由于在所有研究中并没有描述症状持续时间的最长天数，而且有些研究也纳入了一些慢性感染的病例^[3,10,12,14]，这些研究可能高估了症状持续 1 周内的急性感染行清创术的成功率。然而，在一项纳入 110 例症状持续 32 天以内患者的研究中得到了相同的结论^[8,9]。这些学者报道称，每延迟 1 天行 DAIR，髌关节感染和膝关节感染的假体保留率分别下降 15.7% 和 7.5%。在同一研究的多因素分析中发现，在 5 天内行 DAIR 是治疗成功的独立预测因素，髌关节和膝关节中的 OR 值均在 0.05 左右 (95% CI 0.01~0.24)。这些数据支持 DAIR 应在症状出现 1 周内进行以增加治疗成功率，但最好尽早行手术治疗。

葡萄球菌感染需联合应用利福平。1998 年 Zimmerli 等进行的一项随机对照试验中，共有 24 例因葡萄球菌引起的假体内植物感染而行清创手术的患者，他们被随机分为联合使用环丙沙星/利福平组的抗菌治疗组，或使用环丙沙星单药治疗的抗菌治疗组。在抗生素方案中加入利福平可使治疗成功率从 58% 提高到 100% ($P = 0.02$)^[16]。虽然该研究样本量较小，但为葡萄球菌的 PJI 抗生素治疗方案中需联合应用利福平奠定了理论基础。此后，利福平的作用在观察性研究中得到进一步证实^[6,17-19]。在一项前瞻性研究中，共纳入了 86 例单一葡萄球菌感染的膝关节 PJI 行开放清创术的患者。与其他方案相比，基于利福平的治疗方案治疗成功率提高了 40% ($P = 0.01$)^[17]。此外，在多因素分析中已证实加用利福平是治疗成功的显著独立预测因素^[6,20]。当利福平与喹诺酮类抗生素联合使用时效果最佳，这可能是因为氟喹诺酮类药物对生物膜的有效性和利福平与其他几种抗生素的药物相互作用所致，但最常用的氟喹诺酮类药物左氧氟沙星除外。在一项革兰阳性菌感染行 DAIR 的回顾性研究中，Tornerio 等发现与利福平联合左氧氟沙星、环丙沙星或阿莫西林相比 (8.3%)，利福平联合应用利奈唑胺、复方新诺明或克林霉素 (已知与利福平有药物相互作用) 的失败率更高 (27.8%) ($P = 0.026$)^[19]。Puhto 等在一项共有 113 例急性感染患者的研究中也证实，氟喹诺酮-利福平联合治疗与其他抗生素方案相比更具优势：与利福平联合环丙沙星相比，利福平联合其他抗生素组的治疗失败风险显著增加 ($HR 6.0$, 95% CI 1.5~28.8, $P = 0.014$)，而未使用利福平的患者治疗失败的风险更高 ($HR 14.4$, 95% CI

3.1~66.9, $P < 0.01$)^[20]。此外, Senneville 等回顾了 41 例因急性金黄色葡萄球菌感染而行 DAIR 的患者发现了相同的结果: 氟喹诺酮联合利福平组的治疗成功率为 93.8%, 利福平联合其他抗生素组的治疗成功率为 66.7%, 无利福平组的治疗成功率为 57.1% ($P = 0.11$)^[21]。总之, 这些数据表明, 在抗生素方案中加用利福平, 尤其是与氟喹诺酮联合使用可显著增加急性感染行 DAIR 的成功率。

氟喹诺酮类药物在革兰阴性 PJI 治疗中的应用。两项前瞻性研究和一项回顾性观察研究证实氟喹诺酮类抗生素治疗的保护效应^[19,22,23]。在一项前瞻性队列研究中, 共纳入 22 例因革兰阴性菌感染引起的早期感染患者, 研究发现氟喹诺酮类抗生素的使用(7.1%)与其他抗生素方案(37.5%)相比失败率更低($P = 0.04$)。此外, 在一项共有 47 例患者的队列研究中, 使用氟喹诺酮类抗生素治疗敏感革兰阴性杆菌的效果更好($P = 0.0009$), 是治疗成功的独立预测因素($OR\ 9.09; 95\%CI\ 1.96 \sim 50; P = 0.005$)^[23]。最后, 一项由 16 家西班牙医院共同开展的关于革兰阴性菌 PJI 的大型回顾性多中心研究中, 有 72% (174/242 例) 的患者行 DAIR^[22]。DAIR 的总成功率为 68%, 联合环丙沙星治疗革兰阴性感染的总成功率增加到 79%。与之前的研究一致, 在多因素分析中, 环丙沙星治疗表现出独立的保护效应($HR\ 0.23; 95\%CI\ 0.13 \sim 0.40; P < 0.001$)。在所有这些研究中, 并没有应用倾向性评分匹配来纠正可能存在的选择性偏倚。此外, 值得注意的是, 大多数研究比较了口服氟喹诺酮类与 β -内酰胺类抗生素的疗效。Grossi 等报道称, 静脉注射大剂量 β -内酰胺类抗生素(单独或添加另一种抗生素)的疗效并不比氟喹诺酮类差, 因此他们质疑了氟喹诺酮类药物的优越性^[24]。虽然该研究的样本量相对较小($n = 76$), 且同时纳入了行 DAIR 和分期翻修的患者, 但它确实为替代性静脉抗生素治疗方案和(或)联合治疗可能与氟喹诺酮类抗生素一样有效提供了一定证据。需要更多的研究来证实这一观点。

降低治疗成功率的因素

宿主相关因素。McPherson 等强调了宿主因素在 PJI 患者预后中的重要性, 他们描述了宿主的内科和免疫状态的第一次评分以预测患者的结局^[25]。然而, 这个评分系统并没有在大样本的 DAIR 中得到验证。对于接受 DAIR 的患者, 链球菌、葡萄球菌和晚期急性 PJI 的三项大型队列研究发现 RA 患者是失败的重要危险因素^[6,7]。当然, 也有一些较小的研究证实了 RA 患者的高失败风险^[10,26,27]。晚期急性 PJI 表现出最显著的风险, 其 RA 患者与非 RA 患者的失败率分别为 74% 和 43% ($P < 0.001$), 多变量分析显示 RA 是失败的独立预测因子($OR\ 5.1, 95\%CI\ 1.1 \sim 24.3, P = 0.04$)。最近的一项晚期急性 PJI 患者的大样本研究显示年龄与较差的预后独立相关, 且 80 岁以上患者失败的风险明显增高($OR\ 2.6$)。此外,

在一项早期 PJI 患者的大样本研究中也证实了治疗失败与年龄之间有明确的相关性^[28]。男性^[28]、慢性肾功能衰竭^[7,22,29]和肝硬化^[29,30]也被认为是 DAIR 失败的独立预测因子。慢性阻塞性肺疾病患者仅在晚期急性 PJI 中显示出失败的风险增加。在本研究中, 慢性阻塞性肺病并不是多变量分析中重要的失败预测因子($OR\ 2.9, 95\%CI\ 0.99, P < 0.05$)。

假体适应证。尽管骨折和关节翻修有更高的感染倾向^[31-34], 而且这些翻修也与急性 PJI 治疗失败更高的风险有关。在 3 个早期急性 PJI 的研究中, 骨折作为假体的一个适应证已经被证明与 DAIR 失败有关^[28,29,35], 另一项关于晚期急性 PJI 的研究也有同样的结果。与骨关节炎相比, 骨折的平均失败率高出 20%~30%, 在两项研究^[29]中, 骨折作为假体的适应证已被证明是治疗失败的独立预测因素。与感染初次关节置换术相比, 关节翻修术的失败率高 12%~22%^[29,36], 且膝关节^[4]的失败率更高。关节翻修术已被证明是早期急性 PJI 失败的独立预测因素^[29,36]。只有一项研究显示骨水泥假体失败的风险增加, 其多变量分析^[29]的 OR 值为 8.7。

临床表现。与治疗失败相关的、反映感染严重程度的替代参数有: 临床表现 CRP 增高^[6,23,28,29,37], 代表细菌接种数量/百分比的术中培养阳性^[28,29]和菌血症/败血症^[7,28,29,38]。在大多数研究中, 这些因素都是密切相关的。在 CRP 值方面, 根据感染类型(急性晚期或急性早期), $>115\text{ mg/L}$ 的平均临界值与失败率增加有关。值得注意的是, 与早期急性/术后感染相比, 晚期急性/血源性感染似乎预后更差, 尤其是由金黄色葡萄球菌引起的感染^[6,15,20,37-41]。

致病微生物。几项研究表明, 由金黄色葡萄球菌引起的感染与失败风险增加有关^[28,36,42,43]。Lowik 等对 386 例早期急性 PJI 进行了回顾性大样本研究, 金黄色葡萄球菌引起的感染治疗失败率比其他微生物高 17% (47.5% vs. 30.2%, $P < 0.001$)。金黄色葡萄球菌感染也是晚期急性 PJI 失败的一个重要危险因素, 多变量分析显示金黄色葡萄球菌的 OR 值为 3.52。Cobo 等进行的一项研究表明, MRSA 感染与失败风险增加有关, 但多变量分析^[40]并没有证实 MRSA 为一个独立变量。确实, Lora-Tamayo 等也证实了 MRSA 感染的失败率与 MSSA 相似, 尽管失败的时间不同^[6]。总的来说, 仅次于金黄色葡萄球菌, 肠球菌 PJI 的预后较差^[43-46]。Tornero 等分析了最大样本量的肠球菌 PJI, 他们报道了 94 名肠球菌 PJI 患者行 DAIR, 其失败率为 53%^[45]。亚组分析显示由屎肠球菌引起的感染的比粪肠球菌的预后更差(失败率: 72% vs. 42%, $P < 0.04$)。确实, 这两项研究证实了肠球菌的存在是急性 PJI 失败行 DAIR^[43]的独立危险因素。

最后, 临床风险评分应包括与治疗失败和治疗成功相关的最有效因素, 以预测个体治疗成功的可能性。风险评分的主要目标之一是识别 DAIR 失败率高的患者。作为

大多数临床应用,这些评分最好只包括术前变量。到目前为止,有两篇文章描述了早期急性 PJI 患者行 DAIR 失败的风险评分(KLIC-评分,图 2-5-2)^[29]和晚期急性 PJI

(CRIME80-评分,图 2-5-3)。这些风险评分有助于临床决策以选择合适的手术方式和(或)加强抗菌治疗方案。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

表 2-5-4 急性 PJI 行 DAIR 成功的相关因素的文献综述

作者(年份)	病例数	PJI	变 量	失 败 率	单变量 (OR 或 HR) ⁷	多变量 (OR 或 HR) ⁷
Tsang (2017) ^[2] Meta 分析	1 296	早期和晚期	症状≤7 天或>7 天 更换球头/内衬(是或否)	28% vs. 48%, <i>P</i> =0.000 1 26% vs. 39%, <i>P</i> =0.000 1	—	—
Grammatopoulos (2017) ^[3]	82	早期和晚期	症状≤7 天或>7 天 关节置换间隔时间≤6 周或> 6 周 更换球头/内衬(是或否)	9% vs. 25%, <i>P</i> =0.05 7.5% vs. 27.5%, <i>P</i> =0.01 6.6% vs. 24.4%, <i>P</i> =0.02	—	—
Zhang (2017) ^[4]	34	早期和晚期	更换球头/内衬(是或否)	39% vs. 100%, <i>P</i> =0.008	—	—
Choi (2011) ^[5]	32	早期和晚期	更换球头/内衬(是或否)	47% vs. 100%, <i>P</i> =0.001	—	—
Lora-Tamayo (2013) ^[6]	345	早期和晚期	免疫抑制(是或否) 菌血症(是或否) 多微生物(是或否) CRP 更换球头/内衬(是或否) 需要≥2 次清创(是或否) ² 左氧氟沙星+利福平 ³ 万古霉素+利福平	71% vs. 43%, <i>P</i> =0.006 65% vs. 41%, <i>P</i> =0.001 59% vs. 41%, <i>P</i> =0.005 NP, <i>P</i> =0.001 41% vs. 56%, <i>P</i> =0.004 71% vs. 41%, <i>P</i> =0.003 NP, <i>P</i> =0.008 NP, <i>P</i> =0.02	2.31 2.29 1.76 1.29 0.56 1.98 0.50 0.34	2.23 1.81 1.77 1.22 0.65 1.63 0.42 0.29
Lora-Tamayo (2017) ^{[7] 8}	462	早期和晚期	⁸ 慢性肾衰竭(是或否) ⁸ 类风湿性关节炎(是或否) ⁸ 免疫抑制(是或否) ⁸ 翻修(是或否) ⁸ 晚期术后感染(是或否) ⁸ 菌血症(是或否) ⁸ 更换球头/内衬(是或否)	54.5% vs. 40.8%, <i>P</i> =0.05 64.9% vs. 40.0%, <i>P</i> <0.01 60.4% vs. 39.9%, <i>P</i> <0.01 53.6% vs. 38.3%, <i>P</i> <0.01 62.9% vs. 38.2%, <i>P</i> <0.01 47.7% vs. 37.9%, <i>P</i> =0.02 33.0% vs. 51.6%, <i>P</i> <0.01	1.58 2.23 1.86 1.60 1.41 1.44 0.59	— 2.36 — 1.37 2.20 1.69 0.60
WouthuyzenBakker (2018) ^[8]	340	晚期	性别,男性或女性 年龄>80 岁和≤80 岁慢性阻塞 性肺病(是或否) 活动的恶性肿瘤(是或否) 类风湿性关节炎(是或否) 免疫抑制(是或否) 骨折(是或否) 翻修(是或否) CRP>150 mg/L 或≤150 mg/L 菌血症(是或否) 金黄色葡萄球菌(是或否) 更换球头/内衬(是或否)	49.1% vs. 40.6%, <i>P</i> =0.11 54.8% vs. 42.3%, <i>P</i> =0.06 55.9% vs. 43.8%, <i>P</i> =0.18 51.7% vs. 44.4%, <i>P</i> =0.04 74.1% vs. 42.5%, <i>P</i> =0.001 61.5% vs. 42.9%, <i>P</i> =0.03 70.6% vs. 41.9%, <i>P</i> =0.02 54.2% vs. 41.7%, <i>P</i> =0.04 47.9% vs. 41.7%, <i>P</i> =0.06 56% vs. 39.8%, <i>P</i> =0.005 53.9% vs. 38.7%, <i>P</i> =0.005 36.4% vs. 52.4%, <i>P</i> =0.004	—	2.02 2.60 2.90 — 5.13 — 5.39 — 2.00 — 3.52 0.35
Urish (2017) ^[14]	206	早期和晚期	症状≤7 天 vs. >7 天 金黄色葡萄球菌 vs. 其他	NP, <i>P</i> =0.004 NP, <i>P</i> =0.04	1.77 0.63	1.68 0.59
Koh (2015) ^[15]	52	早期和晚期	早期 PJI vs. 晚期 PJI	18.7% vs. 47.3%, <i>P</i> =0.04	—	—
Triantafyllopoulos (2015) ^[9]	78	未提供	甲状腺疾病 症状持续时间 MRSA	68.7%, <i>P</i> =0.03 <i>P</i> =0.000 1 57%, <i>P</i> =0.004	—	—

(续表)

作者(年份)	病例数	PJI	变 量	失 败 率	单变量 (OR 或 HR) ⁷	多变量 (OR 或 HR) ⁷
Kuiper (2013) ^[10]	91	早期和晚期	RA(是或否) 症状≤7天或>7天 早期 vs. 晚期 PJI ESR>60 mm/h CNS vs. 其他	70% vs. 30%, $P=0.03$ 26.6% vs. 48.4%, $P=0.02$ 31% vs. 71.4%, $P=0.04$ NP, $P=0.001$ 69% vs. 28%, $P=0.009$	—	1.2~84 ¹ 1~18 ¹ 1.1~366 ¹ 2.2~98 ¹ 1.8~309 ¹
Marculescu (2006) ^[11]	99	早期和晚期	窦道 症状>8天	61%, $P=0.002$ 51%, $P=0.04$	2.85 1.79	2.84 1.77
Buller (2012) ^[12]	309	早期和晚期	症状≤21天或>21天 ESR 以前同一关节感染(是或否) 抗革兰阳性球菌 vs. 其他	NP, $P=0.001$ $P=0.02$ 55% vs. 44%, $P=0.009$ 65% vs. 44%, $P=0.005$	—	—
Hsieh (2009) ^[13]	154	早期和晚期	GN vs. GP	73% vs. 53%, $P=0.002$	—	—
Tornero (2016) ^[16]	143	早期	次优与最优(利福平用于 GP 和 FQ 用于 GN)抗生素治疗	31% vs. 8%, $P=0.004$	—	4.92
Puhto (2015) ^[20]	113	早期和晚期	早期 vs. 晚期 PJI 白细胞> vs. ≤ $10 \times 10^9/L$ 无效的经验抗生素 vs. 有效的 利福平+环丙沙星 vs. 利福平+其他 vs. 其他	30.8% vs. 54.3%, $P=0.002$ 50% vs. 24.6%, $P<0.01$ 60% vs. 33%, $P<0.006$ 10% vs. 40% vs. 70%, $P<0.01$	— R+C vs. R+O: 6 R+C vs. O: 14	— 3.7 3.2 —
Holmberg (2015) ^[17]	145	早期和晚期	翻修(是与否) 利福平 vs. 非利福平	63% vs. 23%, $P=0.02$ 19% vs. 59%, $P=0.01$	—	—
Vilchez (2011) ^[38]	65	早期和晚期	早期和晚期 PJI 需要≥2清创术	24.5% vs. 58.7%, $P=0.02$ NP, $P=0.001$	—	2.57 4.61
El Helou (2010) ^[18]	91	早期和晚期	利福平 vs. 非利福平	4% vs. 40%, $P=0.03$	—	0.11
Zimmerli (1998) ^{[16] 5}	18	早期	利福平+环丙沙星 vs. 环丙沙星	100% vs. 58%, $P=0.02$	—	—
Senneville (2011) ^[21]	41	早期和晚期	利福平+ FQ vs. 其他	6% vs. 32%, $P=0.001$	—	—
Martínez-Pastor (2009) ^[23]	47	早期和晚期	FQ vs. 无 FQ 治疗 GN PJI CRP> vs. ≤15 mg/dL	7% vs. 52%, $P=0.005$ 50% vs. 17%, $P=0.04$	—	9.09 3.57
Tornero (2015) ^[29]	222	早期	慢性肾衰竭(是或否) 肝硬化(是或否) 股骨颈骨折/翻修手术 vs. 初次手术 骨水泥假体(是或否) CRP> vs. ≤11.5 mg/dL	60% vs. 20%, $P<0.001$ 48% vs. 21%, $P=0.004$ 35%/38% vs. 16%, $P=0.003$ 25% vs. 19%, $P=0.39$ 56% vs. 16%, $P<0.001$	—	5.92 4.46 4.39/4.34 8.71 12.3
Rodriguez-Pardo (2014) ^[22]	174	早期和晚期	环丙沙星(是或否) 慢性肾功能衰竭	21% vs. 60%, $P<0.001$ NP, $P<0.02$	—	0.23 2.56
Grossi (2016) ^[24]	35	早期和晚期	环丙沙星(是或否)	21% vs. 28%, $P=0.65$	—	—
Löwik (2018) ^[28]	386	早期	CRP>115 vs. ≤115 mg/L 性别, 男性 vs. 女性 左侧假体(是或否) 脓毒症(是或否) 缺血性心脏病(是或否) 骨折(是或否) 庆大霉素链珠或海绵(是或否) 金黄色葡萄球菌(是或否)	55.2% vs. 30.3%, $P<0.001$ 46.6% vs. 33.2%, $P=0.08$ 46.7% vs. 31.1%, $P=0.002$ 52.1% vs. 35.1%, $P=0.007$ 50.6% vs. 35.3%, $P=0.013$ 52.8% vs. 33.3%, $P=0.047$ 43.0% vs. 23.7%, $P=0.001$ 50.2% vs. 36.6%, $P=0.022$	—	— 2.03 1.80 — 1.84 — NP NP

(续表)

作者(年份)	病例数	PJI	变 量	失 败 率	单变量 (OR 或 HR) ⁷	多变量 (OR 或 HR) ⁷
Hsieh (2013) ^[26]	154	早期和晚期	RA(是或否)	78% vs. 48%, $P=0.002$	—	—
Son (2017) ^[27]	25	早期和晚期	RA(是或否)	50% vs. 5%, $P=0.04$	—	—
Tornero (2014) ^[30]	160	早期	肝硬化(是或否) CRP>vs.≤12 mg/dL GN 没有接受 FQ 治疗 vs. 接受 FQ 治疗	67% vs. 29%, $P<0.001$ 47% vs. 29%, $P=0.04$ 57% vs. 31.5%, $P=0.005$	—	12.4 1.06 6.5
Bergkvist (2016) ^[35]	35	早期	髌部骨折(是或否)	64% vs. 19%, $P=0.01$	—	8.3
Byren (2009) ^[36]	112	早期和晚期	关节镜 vs. 开放 金黄色葡萄球菌 vs. 其他 翻修 vs. 初次	53% vs. 12%, $P=0.008$ 30% vs. 24%, $P=0.05$ 34.6% vs. 12.8%, $P=0.008$	5.4 2.6 2.6	4.2 2.9 3.1
Vilchez (2011) ^[37]	53	早期	CRP>vs.≤22 mg/dL 需要第二次清创(是或否)	54.5% vs. 16.6%, $P=0.01$ 75% vs. 18.4%, $P=0.006$	—	20.4 9.8
Rodriguez (2010) ^[39]	50	晚期	金黄色葡萄球菌 GN	62.5%, $P=0.01$ 0, $P=0.01$	3.08 0.46	5.3 0.6
Cobo (2011) ^[40]	139	早期	MRSA (是或否)	66.6% vs. 39.6%, $P=0.05$	—	无
Tande (2016) ^[41]	43	晚期		66.6% vs. 39.6%, $P=0.05$	—	
Letouvet (2016) ^[42]	60	早期和晚期	既往手术次数 金黄色葡萄球菌(是与否) 抗生素治疗<3个月	$P=0.03$ 50% vs. 22%, $P=0.02$ 46% vs. 23.5%, $P=0.01$	2.7 3.4	6.3 9.4 20
Soriano (2006) ^[43]	47	早期	肠球菌或 MRSA vs. 其他	87.5% vs. 9%, $P=0.003$	—	17.6
Kheir (2017) ^[44] ⁶	87	早期和晚期	VSE VRE 多种微生物和肠球菌	35% 50% 56%	—	—
Tornero (2014) ^[45] ⁶	203	早期和晚期	VSE VRE	41.8% 72%	—	—
Duijf (2015) ^[46]	44	早期	肠球菌	34%	—	—

注: CRP, C 反应蛋白; PJI, 关节假体周围感染; NP, 信息未提供; MR, 耐甲氧西林; ESR, 红细胞沉降率; NS, 凝固酶阴性葡萄球菌; GP, 革兰阳性球菌; GN, 革兰阴性杆菌; FQ, 氟喹诺酮; VSE, 万古霉素敏感的肠球菌; VRE, 万古霉素耐药的肠球菌; RA, 类风湿关节炎。

¹ 95% 置信区间。² 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)致术后 PJI 的患者亚组分析。³ 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)致术后 PJI 的患者亚组分析。⁴ 葡萄球菌致术后 PJI 的患者亚组分析。⁵ 随机、安慰剂对照、双盲试验。⁶ 包括接受 DAIR 和更换假体治疗的患者。⁷ 只在 P 值<0.05 时描述。⁸ 只描述与整体失败相关的结果。

参考文献:

- [1] Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, et al. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2014; 38: 1597-602. doi: 10.1007/s00264-014-2358-2.
- [2] Tsang S-TJ, Ting J, Simpson AHRW, Gaston P. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 1458-66. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0088.R1.
- [3] Grammatopoulos G, Bolduc M-E, Atkins BL, Kendrick BJL, McLardy-Smith P, Murray DW, et al. Functional outcome of debridement, antibiotics and implant retention in periprosthetic joint infection involving the hip: a case-control study. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 614-22. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0562.R2.
- [4] Zhang C, Yan CH, Chan PK, Ng FY, Chiu KY. Polyethylene insert exchange is crucial in debridement for acute periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017; 30: 36-41. doi: 10.1055/s-0036-1579667.
- [5] Choi H-R, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 961-969. doi: 10.1007/s11999-010-1679-8.
- [6] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [7] Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1742-1752.
- [8] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Sakellariou VI, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop*. 2015; 39: 1203-1209. doi: 10.1007/s00264-015-2753-3.
- [9] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, Sculco TP. Periprosthetic knee infections treated with irrigation and debridement: outcomes and preoperative predictive factors. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 649-657. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.026.
- [10] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop*. 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [11] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harnsden

- SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 471–478. doi: 10.1086/499234.
- [12] Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 857–864. e1–4. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.003.
- [13] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1036–1043. doi: 10.1086/605593.
- [14] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection; treatment failure is high. *J Arthroplasty*. 2017.
- [15] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 847–855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [16] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections; a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group*. *JAMA*. 1998; 279: 1537–1541.
- [17] Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015; 86: 457–462. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756.
- [18] El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29: 961–967. doi: 10.1007/s10096-010-0952-9.
- [19] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1395–1401. doi: 10.1093/jac/dkv481.
- [20] Puhto AP, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop*. 2015; 39: 1785–1791. doi: 10.1007/s00264-015-2819-2.
- [21] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 334–340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [22] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection; outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O911–O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [23] Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamad E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4772–4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
- [24] Grossi O, Asseray N, Bourigault C, Corvec S, Valette M, Navas D, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach; risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2593–2597. doi: 10.1093/jac/dkw202.
- [25] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection; outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 8–15.
- [26] Hsieh PH, Huang KC, Shih HN. Prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis; an outcome analysis compared with controls. *PLoS ONE*. 2013; 8: e71666. doi: 10.1371/journal.pone.0071666.
- [27] Son WS, Shon OJ, Lee DC, Park SJ, Yang HS. Efficacy of open debridement and polyethylene exchange in strictly selected patients with infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29: 172–179.
- [28] Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E, Ploegmakers JJW, Knobben BAS, de Vries AJ, et al. Predicting failure in early acute prosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics, and implant retention; external validation of the KLIC Score. *J Arthroplasty*. 2018.
- [29] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 786. e9–786. e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.012.
- [30] Tornero E, Martínez-Pastor JC, Bori G, García-Ramiro S, Morata L, Bosch J, et al. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2014; 12: 129–134. doi: 10.5301/jabfm.5000209.
- [31] Guren E, Figved W, Frihagen F, Watne LO, Westberg M. Prosthetic joint infection—a devastating complication of hemiarthroplasty for hip fracture. *Acta Orthop*. 2017; 88: 383–389. doi: 10.1080/17453674.2017.1301009.
- [32] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 984–991. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017.
- [33] Mortazavi SMJ, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parvizi J. Failure following revision total knee arthroplasty; infection is the major cause. *Int Orthop*. 2011; 35: 1157–1164. doi: 10.1007/s00264-010-1134-1.
- [34] Mortazavi SMJ, Schwartzberger J, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty infection; incidence and predictors. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2052–2059. doi: 10.1007/s11999-010-1308-6.
- [35] Bergkvist M, Mukka SS, Johansson L, Ahl TE, Sayed-Noor AS, Sköldenberg OG, et al. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection. *Hip Int*. 2016; 26: 138–143. doi: 10.5301/hipint.5000328.
- [36] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (debridement, antibiotics and implant retention); antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 1264–1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [37] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 439–444. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03244.x.
- [38] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Tornero E, García E, et al. Efficacy of debridement in hematogenous and early post-surgical prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs*. 2011; 34: 863–869. doi: 10.5301/ijao.5000029.
- [39] Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute hematogenous prosthetic joint infection; prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 1789–1795. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
- [40] Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection; outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1632–1637. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03333.x.
- [41] Tande AJ, Palraj BR, Osmon DR, Berbari EF, Baddour LM, Lohse CM, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of hematogenous prosthetic joint infection in patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med*. 2016; 129: 221. e11–e20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.09.006.
- [42] Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard J-L, Chaplain JM, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Med Mal Infect*. 2016; 46: 39–43. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.007.
- [43] Soriano A, García S, Bori G, Almela M, Gallart X, Maculé F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 930–933. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x.
- [44] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by Enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 933–947. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017.
- [45] Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodríguez-Pardo D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to Enterococcus sp. and predictors of failure; a multi-national study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1219–1224. doi: 10.1111/1469-0691.12721.
- [46] Duijf SV, Vos FJ, Meis JF, Goosen JH. Debridement, antibiotics and implant retention in early postoperative infection with Enterococcus sp. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: e41–42. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.006.

● ● ● ● ●
Erik Hansen, Jay Shah

问题 10: DAIR 是否会影响后续二期翻修的结果?

建议: 未知。根据现有的证据,尚不清楚既往 DAIR 是否会对后续二期翻修的结果产生不利影响。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 6%; 弃权: 1%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

PJI 有多种手术治疗选择, 包括组配式假体更换、I&D、一期或二期关节翻修术, 最终选择取决于多种变量, 包括慢性感染、微生物种类和抗生素敏感性、宿主因素和外科医生的经验。在某些情况下, 保留假体的 I&D 是一种非常有效的治疗策略, 因为它对患者来说并发症更少, 而且对整个医疗系统来说成本也更低。然而 I&D 的失败率并非没有意义, 文献报道的平均失败率为 68% (61%~82%)。在 I&D 治疗失败后, 后续的治疗建议通常是二期翻修。最初行 I&D 是否会对后续的二期翻修结果产生不利影响仍然是一个问题。

关于这个问题两项较早的研究和最近的一项研究似乎表明, 最初行组配式假体更换、I&D 失败导致后续二期翻修的失败率高于预期。Sherrell 等^[1]对行 I&D 治疗后行二期翻修的膝关节 PJI 病例进行了多中心回顾性研究, 83 例最初行 I&D 治疗的患者中有 28 例 (34%) 行二期翻修术后因持续感染需要再次手术。根据现有的数据, 在年龄、性别或 ASA 分级上, 成功与失败之间没有差异。另一项来自健康东方关节置换登记系统和明尼阿波利斯市退伍军人医疗中心 TKA 数据库的 44 例急性膝关节 PJI 患者的回顾性研究^[2], 均接受 I&D 治疗, 其中 25 例 (57%) 患者行 I&D 失败, 有 19 例接受了二期翻修, 其中只有 11 例 (58%) 最终成功。在最近的 184 例 PJI 回顾性研究中, Rajgopal 等报道 I&D 失败后二期翻修的失败率为 23.86% (21/88), 而直接二期翻修^[3]的失败率为 15.62% (15/96)。I&D 后的二期翻修在所有一系列研究中的成功率比既往文献报道的结果都要低, 作者认为这可能是由于感染在软组织和骨骼中变得更加根深蒂固的缘故。

最近关于这个问题的两项研究报道了相反的结果, 即二期翻修之前行 I&D 不会增加失败的风险。Brimmo 等回顾了加利福尼亚州和纽约州住院患者数据库中所有的二期翻修的 TKA 患者, 其中将术前行 I&D 或者未行 I&D^[4]的患者进行对比, 比较 4 年内因感染导致的失败

率。在 2005~2011 年间行二期翻修术的 750 例患者中, 有 57 例 (7.6%) 曾行 I&D 术。4 年后, 既往行 I&D 组的失败率为 8.7% (95%CI 1.9%~16.9%), 既往未行 I&D 组为 17.5% (95%CI 14.7%~20.4%)。经性别、种族、保险、中等家庭收入和合并症因素调整后, I&D 失败组的危险比为 0.49 ($P=0.122$, 95%CI 0.20~1.20), 作者指出与未接受 I&D 治疗的患者相比, I&D 组患者的失败风险更低。Nodzo 等^[5]回顾性分析了他们医院 TKA 术后 PJI 二期翻修的患者并分享经验, 其中 132 例未行 I&D, 45 例行 I&D 失败。两组之间的成功率相近, 分别为 82.5% 和 82.2%, 他们研究中降低再手术可能性的唯一变量是在占位器中加入了 2 g 以上的万古霉素。

从目前的文献中可以明显看出, 没有确凿的证据证实 DAIR 是否影响了后续二期翻修的结果, 包括所有的文章, 无论是单中心、多中心或报道少数患者的数据库, 实际上均报道了 I&D 失败后进行了二期翻修术的病例 ($n=83, 25, 88, 57, 45$)。因此, 编码或解释数据准确性的微小差异可能会潜在地影响结果。对于那些支持者相信 I&D 失败与后续二期翻修成功率降低有关, 可能不是因为感染在关节周围组织变得更顽固, 而是因为患者或微生物选择偏差/混杂变量, 因此行 I&D 失败的患者在后续二期翻修术中失败的风险更高。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Sherrell JC, et al. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and debridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 8-25.
- [2] Gardner J, Gioe TJ, Tatman P. Can this prosthesis be saved? Implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 970-976.
- [3] Rajgopal A, et al. Does prior failed debridement compromise the outcome of subsequent two-stage revision done for periprosthetic joint infection following total knee arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018.
- [4] Brimmo O, et al. Irrigation and debridement before a 2-stage revision total knee arthroplasty does not increase risk of failure. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 461-464.
- [5] Nodzo SR, et al. The influence of a failed irrigation and debridement on the outcomes of a subsequent 2-stage revision knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2508-2512.

Fabio Catani, Lazaros Poultsides, Henry Flores, Andrea Giorgini, Georgios K. Triantafyllopoulos, Arjun Saxena

问题 11: 对于初次人工关节置换术后急性 PJI 的患者, 在假体取出前可以进行多少次 DAIR?

建议: 在经历一次失败的 DAIR 手术后, 强烈建议考虑假体取出。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 86%; 反对: 13%; 弃权: 1%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

利用 Medline/PubMed、Embase 和 SCOPUS 数据库进行文献系统评价,除了 DAIR 以外的、有标准的二次手术方案(例如:再次手术取出抗生素链珠或计划多次清创、灌洗)的研究未纳入该系统评价。

大多数研究的局限在于回顾性、样本量小、急性术后 PJI 与晚期血源性 PJI 缺乏差异。大多数研究人员将 DAIR 的失败视为不同治疗方案的适应证;因此,大多数研究仅限于单次 DAIR。在进行多次 DAIR 的研究中,对于为什么以及何时进行第二次手术的方法见解有限,多次 DAIR 手术的研究样本量较小^[1,2]。

Triantafyllopoulos 等进行了一项回顾性研究,旨在试图明确患者在进行切除关节旷置术前可行 DAIR 的合适次数。该回顾性系列研究共纳入了 141 名初次或翻修 TKA 或 THA 后接受 DAIR 治疗的深部 PJI 患者,其中 19 例患者行多次 DAIR^[3]。在 19 名行多次(2 次或 3 次) DAIR 的患者中,10 例(52.6%)患者假体保留成功且感染得到控制。122 例接受单次 DAIR 的患者中,78 例(63.9%)患者在感染控制的情况下成功保留了假体。所有失败的患者均行假体取出和二期再植入。多次 DAIR 组与单次 DAIR 组的失败率差异无统计学意义。这项研究有如下几个局限性因素:同时纳入了初次和翻修手术患者,以及急性术后 PJI 和晚期血源性 PJI 的患者。文章中对哪些患者进行了再次 DAIR 或不同的手术也没有明确的方案。此外,也没有患者接受额外 DAIR 的标准流程,以及任何时间点的参考。第一次 DAIR 术后 20 天以上进行第二次 DAIR 的患者比第一次术后 20 天内进行第二次 DAIR 的患者成功率低 97.4%^[3]。

Urish 等^[4]进行了一项多中心回顾性研究,其结果显示 216 例 TKA 术后行 DAIR 患者中有 109 例需要额外的

手术治疗。109 例失败病例中有 59 例行多次 DAIR。最终,在初次 DAIR 失败的患者中,只有 28.4% 的患者接受再次 DAIR;因此,后续的清创灌洗失败率超过 70%。

另一项回顾性研究分析了初次 TKA 术后 3 个月内发生 PJI 的 64 例患者,其中 DAIR 组 39 例和二期翻修组 25 例。39 例 DAIR 患者中有 24 例失败(61.5%),24 例均再次行 DAIR^[5]。所有 24 例再次 DAIR 均未能控制感染^[5]。DAIR 患者平均经历 3.2 次(1~6 次)额外的手术以控制感染,而二期翻修患者平均接受 2.2 次(2~4 次)手术。Vilchez 等对 53 例 THA 和 TKA PJI 患者接受 DAIR 的进一步研究表明,需要行第二次 DAIR 是治疗失败的预兆^[6]。

文献证明第二次 DAIR 至多与第一次 DAIR 取得同样的结果。为了避免额外的手术,首次 DAIR 后应考虑关节旷置术。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1997; 12: 426-433.
- [2] Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty*. 2010; 25: 1022-1027. doi: 10.1016/j.arth.2010.01.104.
- [3] Triantafyllopoulos G, Poultsides LA, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, Sculco TP. Multiple irrigation and debridements for periprosthetic joint infections: facing a necessity or just prolonging the inevitable? *J Arthroplasty*. 2016; 31: 219-224. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.051.
- [4] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection; treatment failure is high. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1154-1159. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.029.
- [5] Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreño S, Gil-Guillen V, Lopez-Prats FA. Debridement with prosthesis retention and antibiotherapy vs. two-stage revision for periprosthetic knee infection within 3 months after arthroplasty: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 851.e11-e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.05.028.
- [6] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 439-444. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03244.x.

Jamie Lora-Tamayo, David Warren, Mikel Mancheno-Losa, Marius Arndt, Christian Lausmann, Marius Arndt

问题 12: 对于急性 PJI, DAIR 后抗生素治疗的最佳疗程是多长?

建议: DAIR 后抗生素治疗的最佳疗程尚不清楚,因为治疗的时间、剂量和给药方式存在相当大的异质性。大多数文献报道 PJI 病例行 DAIR 至少 6 周的抗生素治疗似乎是足够的。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 91%;反对: 8%;弃权: 1%。绝对多数,强烈共识。

阐释

急性 PJI 可行 DAIR^[1,2]。在这组病例中,术后给予高剂量抗生素治疗。急性 PJI 行 DAIR 的平均成功率为 34.8%~100%^[3-23]。然而,目前没有已发表报道直接比

较 DAIR 预后与抗生素治疗时间的相关性。

此外,抗生素治疗的细节,如给药途径、剂量和治疗时间,似乎是缺失的。有 2 项研究虽然未提供抗生素治疗的途径,但在他们的研究中行 DAIR 的 PJI 患者至少接受了 6 周,平均 7 周(3~39 周)的抗生素治疗^[9,10]。大多数报道

DAIR 结果的研究^[3,5,7,13-18]使用了由 Zimmerli 等提出的抗生素治疗方案。后者包括 7~14 天静脉注射抗生素,然后 3~6 个月口服抗生素,其中包括口服抗细菌生物膜活性的药物(如环丙沙星联合利福平)。

有 4 项研究报告在他们的队列中使用了静脉注射抗生素,在治疗过程中使用或不使用辅助口服抗生素,平均疗程为 6 周^[8,12,19,24]。有一项研究指出患者仅在 DAIR 后开始口服抗生素,总疗程 6 周至终身服药^[2]。其余 11 项研究均采用静脉注射联合口服抗生素治疗。在这些研究中,静脉注射抗生素治疗的平均疗程为 6 周,而有 7 项研究报告口服抗生素平均疗程为 16 周(从 9 周到终身服药)。

DAIR 的疗程、给药途径和抗菌治疗类型方面似乎在很大差异。文献和临床实践的异质性可能是由于没有可靠的临床或生物学参数,使临床医生能够评估治疗的反应,从而确定最佳的抗生素疗程^[25]。文献表明经过一段“关键”的抗菌治疗期后,延长抗菌治疗并不能进一步改善疗效。事实上,一些研究人员指出抗菌治疗的时间并不影响 PJI 患者行 DAIR^[26]的结果。与此相反,一些研究者认为延长抗生素疗程更有可能导致感染的掩盖和延迟发现

治疗失败^[26,27]。

目前关于抗菌药物最佳给药途径的文献较少。大多数临床医生建议 PJI 患者行 DAIR 应该接受静脉抗生素治疗,至少在最初阶段。一项观察性非随机对照研究得出结论,与失败相关的唯一因素是口服抗生素的选择,而不是治疗的持续时间^[4]。大多数研究建议使用 6~8 周抗生素疗程,其最佳选择是静脉注射抗生素 2 周,然后口服抗生素 4~6 周^[27-34]。

有 3 项观察性非随机对照研究表明,使用长疗程或短疗程抗生素 DAIR 的疗效没有差异(表 2-5-5)。Bernard 等^[35]的一项研究纳入了 DAIR 的 60 名患者,其结果显示接受 6 周抗生素治疗的患者成功率并不低于 12 周治疗的患者。2012 年 Puhto 等^[36]发表了一项 PJI 治疗 8 周的 50 名患者与接受 3 个月(髌关节)或 6 个月(膝关节)治疗的 72 名患者的前后比较,显示出相似的成功率(意向处理分析 63% vs. 67%,方案分析 89% vs. 87%)。最近,Chaussade 等^[37]分析了 DAIR 治疗的 87 例 PJI 行 DAIR 的患者,患者接受 6 周或 12 周治疗时的成功率相似。这三项研究均包括膝关节和髌关节病例,所有微生物类型都以葡萄球菌为主,抗生素方案也各不相同。

表 2-5-5 PJI 行 DAIR 抗生素疗程的比较研究

参考文献	设计	病例数	病原学	抗菌药物	观察
Byren 等 ^[26]	观察性,回顾性,单中心	112	多种	6 周 β-内酰胺类/糖肽类,随后是口服治疗	疗程的长短并不能预测失败的可能性
Bernard 等 ^[35]	观察性,回顾性,比较性,非随机,单中心	60	多种(主要是葡萄球菌)	常规口服利福平、环丙沙星	6 周的疗程并不次于 12 周
Puhto 等 ^[36]	观察性,回顾性,比较性,前-后设计,单中心	50	多种(主要是葡萄球菌)	常规口服利福平、氟喹诺酮类	8 周的疗程不次于长期标准治疗(3~6 个月)
Chaussade 等 ^[37]	观察性,回顾性,比较性,非随机,多中心	87	多种(主要是葡萄球菌)	联合口服利福平	6 周和 12 周的疗程的治疗预后相同
Lora-Tamayo ^[38]	多中心随机对照临床试验	63	葡萄球菌	左氧氟沙星+利福平	ITT 分析: 8 周治疗不次于 3~6 个月。 PP 分析: 观察到一种非劣效趋势

注: 所有研究包括髌关节和膝关节假体。病例数指保留假体清创术治疗的病例。ITT: 意向处理分析;PP: 方案分析。

一项随机多中心研究比较了 8 周疗程的左氧氟沙星加利福平与长疗程的髌关节 PJI(口服 3 个月)和膝关节 PJI(口服 6 个月)治疗组葡萄球菌 PJI 行 DAIR^[38],虽然纳入的患者数量较少,但意向处理分析证实了 8 周疗程非劣效假设(短期疗程组和长期疗程组的成功率分别为 73%和 58%; $n=66$),方案分析则有非劣效的趋势(治愈率分别为 92%和 95%; $n=44$)^[38]。DATIPO 是法国正在进行的一项多中心随机临床试验,对包括 DAIR 在内的接受手术治疗的 PJI 患者进行了 6 周和 12 周的抗生素治疗,其研究结果是值得期待的。

虽然还在等待高水平的研究结果,但根据现有文献的评估,似乎 6~8 周的抗生素治疗是 DAIR 手术患者的现

行标准。关于最佳给药途径的证据较少,大多数研究建议初始治疗应包括静脉给药途径。抗生素药物的类型也应基于分离出的微生物,有研究表明针对生物膜的抗生素(如利福平),也应该作为治疗方案的一部分。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection*. 2003; 31: 99-108. doi: 10.1007/s15010-002-3079-9.
- [2] Kösters K, van Crevel R, Sturm PDJ, Willem Schreurs B, de Waal Malefijt MC, van Kampen A, et al. Treatment of knee prosthesis infections: evaluation of 15 patients over a 5-year period. *Int Orthop*. 2009; 33: 1249-1254. doi: 10.1007/s00264-008-0638-4.
- [3] Leijtens B, Elbers JBW, Sturm PD, Kullberg BJ, Schreurs BW. Clindamycinrifampin combination therapy for staphylococcal

- periprosthetic joint infections; a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 321. doi: 10.1186/s12879-017-2429-2.
- [4] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1395-1401. doi: 10.1093/jac/dkv481.
- [5] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 334-340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [6] Pecl TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 350-355. doi: 10.1128/AAC.02061-12.
- [7] Berdal J-E, Skråmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 843-845. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01230.x.
- [8] Mont MA, Waldman B, Banerjee C, Pacheco IH, Hungerford DS. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997; 12: 426-433.
- [9] Westberg M, Grøgaard B, Snorrason F. Early prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention; 38 primary hip arthroplasties prospectively recorded and followed for median 4 years. *Acta Orthop.* 2012; 83: 227-232. doi: 10.3109/17453674.2012.678801.
- [10] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop.* 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [11] Matsumoto T, Ishida K, Tsumura N, Nagai K, Muratsu H, Hida Y, et al. Treatment of 50 deep infections after total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2015; 38: e529-e535. doi: 10.3928/01477447-20150603-63.
- [12] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 512-523.
- [13] Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection.* 2004; 32: 222-228. doi: 10.1007/s15010-004-4020-1.
- [14] Kessler B, Knupp M, Graber P, Zwicky L, Hintermann B, Zimmerli W, et al. The treatment and outcome of peri-prosthetic infection of the ankle; a single cohort-centre experience of 34 cases. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 772-777. doi: 10.1302/0301-620X.96B6.33298.
- [15] Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard JL, Chaplain JM, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Med Mal Infect.* 2016; 46: 39-43. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.007.
- [16] Sendi P, Löttscher PO, Kessler B, Graber P, Zimmerli W, Clauss M. Debridement and implant retention in the management of hip periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2017; 99-B: 330-336. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0609.R1.
- [17] Spormann C, Achermann Y, Simmen BR, Schwyzer H-K, Vogt M, Goldhahn J, et al. Treatment strategies for periprosthetic infections after primary elbow arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21: 992-1000. doi: 10.1016/j.jse.2011.10.007.
- [18] Weenders SGM, Nijhof MW, Schimmel JJP, Goosen JHM. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection after primary total hip arthroplasty; 88 percent survival after two years followup. *Acta Orthop Belg.* 2016; 82: 530-538.
- [19] Choi H-R, von Knoch F, Kandil AO, Zurakowski D, Moore S, Malchau H. Retention treatment after periprosthetic total hip arthroplasty infection. *Int Orthop.* 2012; 36: 723-729. doi: 10.1007/s00264-011-1324-5.
- [20] Corona Pérez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodríguez Pardo D, Pigrau Serrallach C, Guerra Farfán E, Amat Mateu C, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1749-1754. doi: 10.1093/jac/dks119.
- [21] Zhang C, Yan CH, Chan PK, Ng FY, Chiu KY. Polyethylene insert exchange is crucial in debridement for acute periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *J Knee Surg.* 2017; 30: 36-41.
- [22] Dennison T, Alentorn-Geli E, Assenmacher AT, Sperling JW, Sánchez-Sotelo J, Cofield RH. Management of acute or late hematogenous infection after shoulder arthroplasty with irrigation, debridement, and component retention. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26: 73-78. doi: 10.1016/j.jse.2016.05.018.
- [23] Hyman JL, Salvati EA, Laurencin CT, Rogers DE, Maynard M, Brause DB. The arthroscopic drainage, irrigation, and débridement of late, acute total hip arthroplasty infections; average 6-year follow-up. *J Arthroplasty.* 1999; 14: 903-910.
- [24] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [25] Piso RJ, Elke R. Antibiotic treatment can be safely stopped in asymptomatic patients with prosthetic joint infections despite persistent elevated C-reactive protein values. *Infection.* 2010; 38: 293-296. doi: 10.1007/s15010-010-0019-y.
- [26] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [27] Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1255-1261. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.011.
- [28] Triantafyllopoulos GK, Soranoglou V, Memtsoudis SG, Poultsides LA. Implant retention after acute and hematogenous periprosthetic hip and knee infections; whom, when and how? *World J Orthop.* 2016; 7: 546-552. doi: 10.5312/wjo.v7.i9.546.
- [29] Lee HD, Prashant K, Shon WY. Management of periprosthetic hip joint infection. *Hip Pelvis.* 2015; 27: 63-71. doi: 10.5371/hp.2015.27.2.63.
- [30] Van Kleunen JP, Knox D, Garino JP, Lee GC. Irrigation and debridement and prosthesis retention for treating acute periprosthetic infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2024-2028. doi: 10.1007/s11999-010-1291-y.
- [31] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and débridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3043-3048. doi: 10.1007/s11999-011-1910-2.
- [32] Koh JJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015; 135: 847-855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [33] Farhad R, Roger P-M, Albert C, Pelligri C, Touati C, Dellamonica P, et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2010; 29: 217-222. doi: 10.1007/s10096-009-0842-1.
- [34] Armstrong MD, Carli AV, Abdelbary H, Poitras S, Lapner P, Beaulé PE. Tertiary care centre adherence to unified guidelines for management of periprosthetic joint infections: a gap analysis. *Can J Surg J Can Chir.* 2018; 61: 34-41.
- [35] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010; 61: 125-132. doi: 10.1016/j.jinf.2010.05.005.
- [36] Puhto A-P, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 1143-1148. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03693.x.
- [37] Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis.* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.
- [38] Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48: 310-316. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021.

Camelia Marculescu, Silvano Esposito

问题 13: 对于接受过 DAIR 的 MRSA 引起的急性 PJI,最有效的联合使用抗生素治疗方案是什么?

建议: 我们建议将肠外抗生素和口服利福平联合使用 1~6 周,然后将利福平和一种具有高度生物利用率的口服药物联

合使用 3 个月,这取决于 MRSA 的敏感性、患者的耐受性和副作用情况。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 88%;反对: 10%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

既往接受 DAIR 的 MRSA 引起的 PJI 的治疗仍然具有挑战性。目前尚无理想的联合抗菌药物治疗方案。治疗应考虑 MRSA 的抗菌敏感性,并进行相应调整。在可能的情况下,应该联合使用利福平,但是由于耐药性的迅速发展,不能单独使用利福平。利福平联合治疗方案已被证明在根除葡萄球菌和治愈 PJI 方面是有效的。由 Zimmerli 和 IDSA 指南推荐的一个广泛使用的方案,喹诺酮-利福平联合治疗敏感的金黄色葡萄球菌菌株,文献报道的治愈率为 70%~100%^[1-3]。PJI 行 DAIR 的抗生素治疗目前尚无定论。我们建议 2~6 周的肠外抗生素疗法结合 300~450 mg 利福平口服,每天 2 次,其次是利福平+敏感口服药物(如甲磺胺甲恶唑、环丙沙星或左氧氟沙星、四环素、夫西地酸)取决于个体的耐受性、副作用和药敏试验^[1,4,5]。某些具有高度生物利用价值的药物,如氟喹诺酮类、利福平、利奈唑胺和复方新诺明,其在骨骼中的含量超过了大多数生物体内^[6]的 MIC。

Zimmerli 等建议 THA PJI 的抗生素疗程为 3 个月,而 TKA PJI 的抗生素疗程为 6 个月^[1,3]。短期疗程(6 周和 12 周)PJI 行 DAIR 还在研究中。然而,在 Chaussade 等^[7]的一项研究中,MRSA 的存在(仅占感染的 13.8%)与较差的预后有关(感染控制率为 41.7%,而其他病原体的感染控制率为 73.3%)。基于体外敏感性和个体的副作用、耐受性可考虑用复方新诺明、米诺环素或多西环素长期口服抑制治疗,也可用于不适合或拒绝进一步手术治疗的患者。而长期口服抗生素抑制的疗程尚不清楚。

虽然目前的 IDSA 指南推荐万古霉素作为治疗 MRSA 感染的主要肠外制剂,但由于多重耐药性、治疗失败和肾毒性报道的增加,万古霉素的实用性受到了质疑。万古霉素对 MRSA 的小菌落变异株(small colony variant,SCV)无杀菌作用。此外,Lenhard 等^[6]最近在混合人群实验中发现万古霉素对 SCV 亚群的生长具有良好的选择性。因此,临床医生应考虑糖肽类联合方案或在严

重持续性 MRSA 感染患者中,使用对 SCV 表型可能发挥作用的替代抗菌素。

体外试验表明了氟喹诺酮类和奥利万星在体外保持了类似于万古霉素的高水平抗 SCV 作用, β -内酰胺类与达托霉素联合是抗 SVC 的一种新选择^[8,9,10]。虽然目前尚不清楚葡萄球菌 SCV 感染的最佳治疗方法,但联合利福平或奥利万星的治疗方案在清除细胞内 SCV^[11]方面似乎特别有效。

(析振凯·译 陈继营·审核)

参考文献:

- [1] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [2] Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2006; 66: 1089-1105.
- [3] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- [4] Leijtens B, Elbers JBW, Sturm PD, Kullberg BJ, Schreurs BW. Clindamycinrifampin combination therapy for staphylococcal periprosthetic joint infections: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 321. doi: 10.1186/s12879-017-2429-2.
- [5] Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 350-355. doi: 10.1128/AAC.02061-12.
- [6] Lenhard JR, von Eiff C, Hong IS, Holden PN, Bear MD, Suen A, et al. Evolution of *Staphylococcus aureus* under vancomycin selective pressure: the role of the small-colony variant phenotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 1347-1351. doi: 10.1128/AAC.04508-14.
- [7] Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis*. 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.
- [8] Begic D, von Eiff C, Tsuji BT. Daptomycin pharmacodynamics against *Staphylococcus aureus* hemB mutants displaying the small colony variant phenotype. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 977-981. doi: 10.1093/jac/dkp069.
- [9] Mehta S, Singh C, Plata KB, Chanda PK, Paul A, Riosa S, et al. β -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 6192-6200. doi: 10.1128/AAC.01525-12.
- [10] Ortwin JK, Werth BJ, Sakoulas G, Rybak MJ. Reduced glycopeptide and lipopeptide susceptibility in *Staphylococcus aureus* and the "seesaw effect": Taking advantage of the back door left open? *Drug Resist Updat*. 2013; 16: 73-79. doi: 10.1016/j.drug.2013.10.002.
- [11] Massey RC, Peacock SJ. Antibiotic-resistant sub-populations of the pathogenic bacterium *Staphylococcus aureus* confer population-wide resistance. *Curr Biol*. 2002; 12: R686-R687.

Jean Yombi, Marjan Wouthuyzen-Bakker

问题 14: 革兰阴性菌急性 PJI 行 DAIR 后,建议采用何种抗生素治疗方案(种类、途径、剂量和疗程)?

建议: 革兰阴性菌急性 PJI 患者行 DAIR 后,应根据微生物类型接受 6~12 周的抗生素治疗。对氟喹诺酮类敏感的病例建议使用氟喹诺酮类抗生素。

证据等级: 中等。

代表投票：同意：83%；反对：11%；弃权：6%。绝对多数，强烈共识。

阐释

近几十年来，G⁻（包括多重耐药革兰阴性菌）引起的PJI数量逐渐增加^[1]。一些关于DAIR联合抗生素治疗此类感染的研究已经发表^[2-8]。研究已经证实了治疗这类感染的首选抗生素种类，但很少涉及首选的途径、剂量和疗程。

G⁻ PJI行DAIR的抗生素种类

Rodriguez-Pardo等^[2]对242例G⁻ PJI进行了回顾性分析，其中DAIR组174例（72%）。研究表明，使用喹诺酮类（本研究中为环丙沙星）治疗的成功率最高79%（98/124），而用其他抗生素治疗的余下患者成功率（如β-内酰胺类或复方新诺明）只有40%（20/49）。此外，在多变量分析中，环丙沙星治疗在预防后续失败方面表现出独立的保护作用（*aHR* 0.23；*P* < 0.001）。除了支持氟喹诺酮类药物的使用外，近来的研究也支持联合用药，β-内酰胺类联合氟喹诺酮类或氨基糖苷类，因为这个组合显示出更好疗效的趋势（*aHR* 0.42，*P* < 0.07）。纳入研究的患者大多数以肠杆菌科感染为主（78%），以及假单胞菌感染（20%）。本研究未能收集受益于联合治疗的PJI病例。其他几项较小的研究也已完成且支持氟喹诺酮类药物的疗效。Aboltins等^[3]研究了17例早期G⁻ PJI患者，其结果显示主要为多重微生物感染（76%），主要涉及肠杆菌科（94%）。该组患者最初均接受β-内酰胺类抗生素静脉注射，14名患者后来应用环丙沙星口服治疗。2例未接受环丙沙星治疗的患者治疗失败（随访中后期28个月）。失败病例只有1例是由同样的G⁻复发引起的，结果表明使用环丙沙星的治愈率为100%（14/14），而使用其他口服抗生素方案（阿莫西林/克拉维酸）的治愈率为66%（2/3）。此外，Jaén等（*n* = 47）和Tornero等（*n* = 21）对部分基于同一队列患者，行DAIR的G⁻ PJI进行了研究，其结果也表明在单因素分析中，在敏感G⁻中使用氟喹诺酮类是唯一与治疗成功相关的因素^[4,7,8]。

最近，Grossi等^[9]研究了76例G⁻ PJI的病例，在整

个治疗期间（平均3个月）第四代β-内酰胺类抗生素治疗（单独或与另一种抗菌剂联合）与口服氟喹诺酮类比较取得类似的疗效（失败率16.7%和22.4%，*P* = 0.75）。虽然Grossi等的研究同时纳入DAIR和翻修的手术病例，但根据手术过程分组后的结果仍然相同，表明静脉注射抗生素和（或）联合用药的方案可能与单用氟喹诺酮类一样有效。

除β-内酰胺类以外的替代口服治疗抗生素的使用（如复方新诺明），在PJI领域一直缺乏研究，需要进一步调查研究。

关于多重耐药（multidrug-resistant, MDR）G⁻ PJI治疗的资料还很少，但在微生物敏感的情况下，可以应用碳青霉烯类与替加环素、黏菌素或磷霉素联合作用的疗效，已发表了广泛的评论和专家意见^[10-13]。共识文献中阐述了关于替加环素和磷霉素单独或结合β-内酰胺类治疗PJI的另一个问题，当微生物敏感时替加环素或者磷霉素可以被认为是治疗MDR G⁻ PJI的组合方案的一部分。此外，增加黏菌素和β-内酰胺类治疗MDR所致的骨关节感染的益处也有报道，表明联合治疗有更高的治愈率^[14,15]。

G⁻ PJI行DAIR的疗程、给药途径和剂量

表2-5-6展示了上述研究的抗生素疗程及后续失败率。大多数研究未提及短疗程或长疗程的治疗是否与较低或较高的治愈率有关。只有Jaén等^[8]评估了超过或少于14天静脉注射治疗和超过或少于64天口服抗生素治疗的患者之间疗效差异，结果显示没有差异。虽然研究显示6~8周的成功率与标准的12周抗生素治疗相当^[16-20]，但这些研究主要在利福平敏感的葡萄球菌中进行，不能推断到G⁻ PJI中。为此，我们仍然建议6~12周的治疗时间（包括1~2周的静脉治疗），尤其是对环丙沙星耐药的G⁻。如果β-内酰胺类有适应证，应在整个治疗期间静脉注射。

没有研究评估抗生素治疗的剂量与其疗效的关系。我们提出表2-5-7中所述的建议。

表2-5-6 G⁻ PJI单用DAIR的抗生素疗程和预后概览

作者,年	病例数(<i>n</i>)	静脉用药(天数)	口服用药(天数)	总共(天数)	失败率(%)
Tornero等(2016) ^[4]	21	8(IQR 5~12) [#]	69(IQR 45~95) [#]	ND	14
Grossi等(2016) ^[9]	35	36(IQR 14~90) [*]	ND	90(IQR 89~92) [*]	23
Jaén等(2012) ^[8]	47	14(IQR 8~24)	64(IQR 28~102)	ND	26
Rodriguez-Pardo等(2011) ^[2]	174	14(IQR 6~23)	58(IQR 27~90)	ND	32
Zmistowski等(2011) ^[5]	10	ND	ND	ND	30

(续表)

作者,年	病例数(<i>n</i>)	静脉用药(天数)	口服用药(天数)	总共(天数)	失败率(%)
Aboltins 等(2011) ^[3]	17	40(9~79)	365(30~1 678)	ND	6
Hsieh 等(2009) ^[6]	27	38(24~52)	49(28~92)	ND	27

注: *, 疗程包括翻修术后的病例; #, 疗程包括革兰阳性 PJI; IQR, 四分位距; ND, 没有数据。

表 2-5-7 推荐的 G⁻ PJI 行 DAIR 的抗生素方案

微生物 ¹	静脉方案	口服方案
肠杆菌科, 环丙沙星敏感	头孢曲松 2 gm QD ± 环丙沙星 400 mg TID	环丙沙星 750 mg BID
铜绿假单胞菌属, 环丙沙星敏感	头孢吡肟 2 gm TID 或美罗培南 2 gm TID 或 头孢他啶 2 gm TID 或哌拉西林-他唑巴坦 4.5 gr QID ± 环丙沙星 400 mg TID 或 妥布霉素 7 mg/kg QD	环丙沙星 750 mg BID
肠杆菌科, 环丙沙星耐药	头孢曲松 2 gm QD ± 妥布霉素 7 mg/kg QD	整个治疗期间应用第四代 β-内酰胺类抗生素 可能的替代方案-复方新诺明 960 mg TID
铜绿假单胞菌属, 环丙沙星耐药	头孢吡肟 2 gm TID 或美罗培南 2 gm TID 或 头孢他啶 2 gm TID 或哌拉西林-他唑巴坦 4.5 gr QID ± 妥布霉素 7 mg/kg QD 或黏菌素 300 万 U TID 或磷霉素 2~ 4 g QID	整个治疗期间应用第四代 β-内酰胺类抗生素

注: DAIR: 清创保留假体联合抗生素治疗; PJI: 关节假体周围感染; QD: 每天 4 次; TID: 每天 3 次; BID: 每天两次。

± 推荐治疗失败风险高的患者应用组合抗生素方案。

¹ 对于多重耐药或耐药性极强 G⁻ 患者, 抗生素治疗应以抗生素谱为指导, 优先应用联合两种不同作用机制的抗生素。

(忻振凯·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections; a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 732.e1-e8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.004.
- [2] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection; outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [3] Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PFM, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 862-867. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03361.x.
- [4] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1395-1401. doi: 10.1093/jac/dkv481.
- [5] Zmstowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 104-8. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
- [6] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1036-1043. doi: 10.1086/605593.
- [7] Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 4772-4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
- [8] Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Esp Quimioter.* 2012; 2: 194-198.
- [9] Grossi O, Asseray N, Bourigault C, Corvec S, Valette M, Navas D, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach: risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2593-2597. doi: 10.1093/jac/dkw202.
- [10] Perez-Jorge C, Gomez-Barrera E, Horcajada J-P, Puig-Verdie L, Esteban J. Drug treatments for prosthetic joint infections in the era of multidrug resistance. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17: 1233-1246. doi: 10.1080/14656566.2016.1176142.
- [11] de Sanctis J, Teixeira L, van Duin D, Odio C, Hall G, Tomford JW, et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*; a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis.* 2014; 25: 73-78. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.028.
- [12] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
- [13] Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*; differences in therapy and mortality in a multicentre study - authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 2922. doi: 10.1093/jac/dkv200.
- [14] Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, Tubau F, Pedrero S, Cabo X, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*; the benefits of combination therapy with colistin plus β-lactams. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 3357-3365. doi: 10.1093/jac/dkv281.
- [15] Lora-Tamayo J, Murillo O, Bergen PJ, Nation RL, Poudyal A, Luo X, et al. Activity of colistin combined with doripenem at clinically relevant concentrations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro dynamic biofilm model. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2434-2442. doi: 10.1093/jac/dku151.
- [16] Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rossot P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis.* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.
- [17] Cunningham DJ, Kavolus JJ, Bolognesi MP, Wellman SS, Seyler TM. Specific infectious organisms associated with poor outcomes in treatment for hip periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1984-1990.e5. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.027.
- [18] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect.* 2010; 61: 125-132. doi: 10.1016/j.jinf.2010.05.005.
- [19] Farhad R, Roger P-M, Albert C, Pelligrini C, Touati C, Dellamonica P, et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect.* 2010; 29: 217-222. doi: 10.1007/s10096-009-0842-1.
- [20] Puhto A-P, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 1143-1148. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03693.x.

5.3 一期翻修术

Navin Fernando, Pedro Foguet, Michael A. Mont, Nipun Sodhi, Robert Molloy, Ariel Saldaña

问题 1: 一期翻修术的优势是什么?

建议: 一期翻修术的潜在优势很多,包括:降低手术的并发症和病死率,早期功能康复,降低医疗费用,以及提高生活质量并延长了患者的生命。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 89%;反对: 8%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

很多研究评估了一期翻修术和二期翻修术治疗 PJI 的疗效^[1-13]。其中,大多数的研究认为二期翻修术相比于二期翻修术更能够降低感染的复发率。但是,通过分析这些研究结果的价值,我们很难解释这些结果在患者的并发症、抗生素的使用、治疗方案以及 PJI 的定义、临床成功与失败的多样性等方面存在的差异。

在北美,二期翻修术治疗 PJI 仍然占据主流并有大量的文献支持^[14-16]。然而,没有明确的证据表明二期翻修术在成功率、感染清除率以及患者满意度上优于二期翻修术^[1-11,13,16-18]。另外,在一些预后观察的研究中,尤其是欧洲的文献,阐述了一期翻修手术的众多优势^[1-13]。

基于这些研究以及患者的随访时间,一期翻修术的成功率为 75%~95%^[1-5,7-13,17-19]。相比于文献中报道的二期翻修术患者的再感染率为 9%~20%而言,一期翻修术的效果是可期的。而且,如果方法得当,一期翻修术能够避免多次手术带来的并发症,同时,在降低住院天数和手术费用以及早期功能锻炼等方面体现出了优势^[19,20]。另一个优势在于,降低了术后全身性抗生素的使用时间,减少了长期使用抗生素的不良反^[19,20]。

尽管一期翻修术有不错的成功率,但是,我们要清楚地意识到其成功取决于严格的患者纳入标准以及特殊的手术计划与治疗策略。比如:术前明确关节液中的细菌是非常有必要的,这决定了术后局部或者全身性使用抗生素的治疗方案^[3,6,10,11,19],经过一期翻修术而失败的患者,往往是没有明确的病原菌或者缺乏敏感抗生素。存在广泛感染的患者也不适用二期翻修手术^[20]。

除了严格的患者选择标准,细致的术中操作是必备的,比如:彻底的软组织清创,仔细清除残留的骨水泥以及所有的内植物,再植入假体时使用 ALBC,特殊的术后抗生素的应用方案,这些都是一期翻修术成功的重要因素^[19]。在比较一期和二期翻修的回溯性研究中,按照上述标准对有选择的患者行二期翻修结果更优异^[21]。

最近发表的两篇 meta 分析报道了一期翻修术与二期

翻修术在治疗髌关节^[22]、膝关节^[23]置换术后 PJI 的再感染率没有统计学差异。但是,这些结果有局限性,因为研究的质量并不高。目前,关于对照这两种治疗的高质量研究是匮乏的。

Wolf 等用马尔科夫模型进行治疗决策树分析,尽管目前二期翻修术的复发率客观上是降低的,但是相比于二期翻修术,一期翻修术在提高患者的生存质量上存在可能的优越性^[24]。在此项研究中,相比于二期翻修术具有可预测的低病死率,二期翻修术的高病死率是其直接的劣势。同时,二期翻修术所带来的其他优势也是二期翻修术所不能解决的,比如二期翻修感染复发、假体再植入的时间、较长的康复时间。应用足够等级的随机对照试验来解决这个问题是复杂而充满挑战的,在这项工作完成之前,孰孰孰坏的争论会一直持续下去。

根据目前现有的证据,在 PJI 的治疗上,二期翻修术可作为二期翻修术的替代方案,同时可得到与二期翻修术相同的临床结果。然而,并不是所有的 PJI 患者都适合二期翻修术。严格仔细的术前计划和手术技术对取得好的结果非常重要。在未来,前瞻、随机、足够等级的多中心实验去验证二期翻修术或者二期翻修术在治疗 PJI 的各自优越性是非常必要的。所以,在此项研究完成之前,二期翻修术与二期翻修术的争论是不会停止的。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Selmon GP, Slater RN, Shepperd JA, Wright EP. Successful 1-stage exchange total knee arthroplasty for fungal infection. *J Arthroplasty*. 1998; 13: 114-115.
- [2] von Foerster G, Klüber D, Käbler U. [Mid- to long-term results after treatment of 118 cases of periprosthetic infections after knee joint replacement using one-stage exchange surgery]. *Der Orthopade*. 1991; 20: 244-252.
- [3] Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 125-131.
- [4] Buechel FF, Femino FP, D'Alessio J. Primary exchange revision arthroplasty for infected total knee replacement: a long-term study. *Am J Orthop*. 2004; 33: 190-198; discussion 198.
- [5] Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: e1. doi: 10.2106/JBJS.L.01451.
- [6] Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P,

- et al. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? *Orthop Trauma Surg Res.* 2012; 98: 144-150. doi: 10.1016/j.otsr.2011.08.018.
- [7] Hansen E, Tetreault M, Zmstowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3214-3222. doi: 10.1007/s11999-013-3079-3.
- [8] Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 1580-1584. doi: 10.1302/0301-620X.90B12.20742.
- [9] Raut V V, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 202-207.
- [10] Wroblewski BM. One-stage revision of infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 103-107.
- [11] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 8-14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8.
- [12] Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Malchau H. Comparison of one-stage revision with antibiotic cement versus two-stage revision results for infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 66-70. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.037.
- [13] Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of onestage versus two-stage exchange. *Int Orthop.* 2014; 38: 1363-1368. doi: 10.1007/s00264-014-2309-y.
- [14] Engesaeter LB, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Lie SA. Surgical procedures in the treatment of 784 infected THAs reported to the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop.* 2011; 82: 530-537. doi: 10.3109/17453674.2011.623572.
- [15] Cooper HJ, Della Valle CJ. The two-stage standard in revision total hip replacement. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 84-87. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32906.
- [16] Azzam K, McHale K, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Outcome of a second twostage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1706-1714. doi: 10.1007/s11999-009-0739-4.
- [17] Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of twostage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 35-39.
- [18] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J.* 2017; 13: 224-231. doi: 10.1007/s11420-017-9550-z.
- [19] Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange. *BoneJoint J.* 2013; 95-B: 77-83. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32646.
- [20] Zahar A, Gehrke TA. One-stage revision for infected total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2016; 47: 11-18. doi: 10.1016/j.jocl.2015.08.004.
- [21] Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Oct; 24(10): 3106-3114.
- [22] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0139166. doi: 10.1371/journal.pone.0139166.
- [23] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0151537. doi: 10.1371/journal.pone.0151537.
- [24] Wolf CF, Gu NY, Doctor JN, Manner PA, Leopold SS. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection: a Markov expected utility decision analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93: 631-639. doi: 10.2106/JBJS.I.01256.

Peter Keogh, Andrew Toms, Akos Zahar, Fares Haddad, Shengjie Guo, S. McHale

问题 2: 一期翻修术治疗慢性 PJI 的适应证和禁忌证是什么?

建议: 一期翻修术是治疗慢性 PJI 可靠的选择方案。在以下的情况下一期翻修术是不合适的,如全身的脓毒血症表现、广泛的并发症、合并耐药菌感染、培养阴性的患者以及软组织覆盖差等情况。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%;反对: 5%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

近几年,慢性 PJI 的一期翻修术越来越流行,越来越多的证据支持该最佳治疗方案的可行性。许多研究报道了一期翻修术的优越性^[1,2],虽然某些情况下临床结果并没有差异^[3],但是一期翻修术潜在地降低患者的病死率以及并发症,降低手术费用^[4-6]。尤其在严格满足一期翻修术的手术指征前提下,文献报道了一期翻修术有更高的感染治愈率。Haddad 等^[3]在 2015 年报道了在严格的手术指征的前提下采用一期翻修术治疗 28 例慢性膝关节 PJI 患者,至少 3 年随访的患者复发率为 0。这组病例按照新版共识的提议在患者选择、感染部位、微生物学上准确地进行了匹配。早在 2010 年,Oussedik 等在严格选择手术适应证的前提下行髋关节一期翻修术,取得了相似的感染治愈率^[7]。

尽管有了以上的研究结果,但是对于一期翻修术目前仍然缺少高质量的文献支持。因此,在缺少随机对照研究的情况下,许多关于一期翻修术的结论都来自于回顾性以

及前瞻性的研究,或者是系统的回顾性分析。

最早期的关于一期翻修术的经验来自于 Buchholz^[8]等的研究,该研究报道了一组 583 例患者的一期翻修术,总成功率为 77%。在此项研究中作者发现,微生物学的检查起到了重要的作用,合并多重细菌感染、非典型和革兰阴性菌感染的患者失败率相对较高。Jackson 等^[9]在 2000 年的文献综述中得到了相同的结论,他们同时发现,培养出 MRSA 以及表皮葡萄球菌患者的失败率较高。尽管有了上述研究结果得出的结论,我们仍需要重视来自于 HELIOS ENDO-Klinik 的研究结果,该研究并没有将上述系列因素当作绝对的手术禁忌证,在大量感染患者(85%的感染翻修患者)行一期翻修术的长期随访中,得到了可靠的临床结果^[10]。

在术前能够明确微生物病原菌抗生素敏感性的前提下,一些文献中报道了非常好的临床效果,感染的治愈率为 92%~100%^[3,10-12]。除此之外,最近的几篇文献也同样间接地证明了术前明确病原菌对于一期翻修术的重要性^[13-15]。对于感染的一期翻修术,以前的观点认为,培养

阴性是绝对手术禁忌证,但是 Buchholz 等在培养阴性的病例中取得了良好的临床结果。Lange 等报道了一组 56 例患者的一期翻修术成功率为 91%,这其中包含了 15 例培养阴性的患者,这些培养阴性患者的失败率为 1/5^[13]。因此,术前缺乏病原学的诊断不能看作是一期翻修术的绝对手术禁忌证,而应该推荐为相对手术禁忌证。

宿主以及局部的因素往往也是决定一期翻修术成败的重要原因。Goksan 等在 1992 年报道了一组 18 例患者一期翻修术的成功率为 94%,作者的成功率以患者感染的根治作为标准。文章中描述了不适合一期翻修术的宿主因素,如:无全身菌血症以及广泛的软组织感染,与 2013 年 ICM 中所列出的适应证标准相符合。其中,2 例失败患者都合并有严重的自身免疫力低下疾病^[16]。Wolf 等^[17]一项回顾性研究中,作者根据患者的宿主以及局部的状态用 McPherson 分型进行分类,得出的结论是,对于治疗合并宿主全身性疾病(在 McPherson B 型和 C 型中的感染根治率分别为 95%和 33%),以及合并局部的软组织、骨组织破坏的情况(在 McPherson 阶段 3 的患者中,95%对比 0 的感染根治率),二期翻修术比一期翻修术可以更好地清除感染。最近,Bori 等发表了一组 19 例患者的一期髌关节翻修术的治愈率为 95%,作者强调手术中没有重要结构的骨缺损(只有 4 例患者需要骨移植)是该组病历能够获得成功的一个原因^[15]。

一些研究表明,合并有软组织缺损或者窦道对临床结果将产生负面影响,将有 27%的复发率(22 例患者中 6 例复发)^[18]。Lang 等也报道了相似的临床结果,在一组病例中的 5 例复发患者中,其中 3 例患者在术前伴有软组织包块伴有窦道形成,1 例患者合并有脓肿形成。尽管我们有了以上的临床报道结果,也要注意 Jenny 等曾在一例早期研究中指出,在一组 47 例一期翻修患者随访 3 年的临床结果中,尽管该组病例中有大量的局部窦道形成的患者(43%),但是仍然获得了 87%的感染治愈率。在术后复发的患者中,只有 2 例患者术前合并有窦道形成^[19]。因此,我们或许能够将术前局部窦道形成不作为一期翻修术的绝对禁忌证,这样的结论同时也得到了 Raut 等的支持^[20]。

结论

一期翻修术仍然是治疗慢性 PJI 治疗方案中可能、可靠的选择,在选择合适的患者前提下,通常可以获得可靠的感染治愈率。但是,众多这样的证据都基于回顾性或者前瞻性的观察性研究,另外,一期翻修术的临床结果往往受到多种因素的影响,很难去评估每一个体的影响因素。毫无疑问的是,在英国、美国和其他地区,正在进行随机对照研究,将来我们可以通过这些研究结果得到证据等级更高的结论。同时,我们目前也总结并推荐了一期翻修术的适应证以及相对禁忌证。

一期翻修术适应证(宿主/局部)

- 无免疫力低下。
- 无全身菌血症。
- 最低限度的骨缺损或者软组织缺损,能够一期关闭切口。
- 病原学。
- 术前单一病原菌感染。
- 明确敏感抗生素治疗。

一期翻修术相对禁忌证

- 严重的软组织缺损导致关节或者切口不可能闭合,复杂的窦道不能顺着原有手术瘢痕切除。
- 培养阴性,致病菌的敏感性不可知。
- 无论任何原因的无法进行骨或软组织的彻底清创术。
- 无论任何原因的无法局部使用抗生素。
- 无足量骨量以安装新的假体。

(曹力·译 陈继营·审核)

参考文献:

- [1] Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24: 3106-14. doi: 10.1007/s00167-015-3780-8.
- [2] Leonard HAC, Liddle AD, Burke O, Murray DW, Pandit H. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 1036-1042. doi: 10.1007/s11999-013-3294-y.
- [3] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 8-14.
- [4] Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection; a cost analysis approach. *Orthop Trauma Surg Res.* 2010; 96: 124-132. doi: 10.1016/j.OTSR.2009.11.004.
- [5] Ibrahim MS, Raja S, Khan MA, Haddad FS. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 1312-1318. doi: 10.1302/0301-620X.96B10.32875.
- [6] Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg.* 2015; 97: 1495-1502. doi: 10.2106/jbjs.n.00958.
- [7] Oussedik SIS, Dodd MB, Haddad FS. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92-B: 1222-1226. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.23663.
- [8] Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1981; 63-B: 342-353.
- [9] Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 381: 101-105.
- [10] Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA. Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 81-87. doi: 10.1007/s11999-015-4408-5.
- [11] George DA, Konan S, Haddad FS. Single-stage hip and knee exchange for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2264-2270. doi: 10.1016/j.arth.2015.05.047.
- [12] Tibrewal S, Malagelada F, Jayaseelan L, Posch F, Scott G. Single-stage revision for the infected total knee replacement; Results from a single centre. *Bone Joint J.* 2014; 96 B: 759-764. doi: 10.1302/0301-620X.96B6.33086.
- [13] Lange J, Troelsen A, Solgaard S, Otte KS, Jensen NK, Søballe K, et al. Cementless one-stage revision in chronic periprosthetic hip joint infection. Ninetyone percent infection free survival in 56 patients at minimum 2-year followup. *J Arthroplasty.* 2017. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.024.
- [14] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J.* 2017; 13: 224-231.
- [15] Bori G, Navarro G, Morata L, Fernández-Valencia JA, Soriano A, Gallart X. Preliminary results after changing from two-stage to one-

- stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 527-532.
- [16] Göksan SB, Freeman MA. One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74: 78-82.
- [17] Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange. *Int Orthop*. 2014; 38: 1363-1368. doi: 10.1007/s00264-014-2309-y.
- [18] Jenny JY, Lengert R, Diesinger Y, Gaudias J, Boeri C, Kempf JF. Routine one-stage exchange for chronic infection after total hip replacement. *Int Orthop*. 2014; 38: 2477-2481. doi: 10.1007/s00264-014-2466-z.
- [19] Jenny JY, Barbe B, Gaudias J, Boeri C, Argenson JN. High infection control rate and function after routine one-stage exchange for chronically infected TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 238-243. doi: 10.1007/s11999-012-2480-7.
- [20] Raut V V, Sincy PD, Wroblewski BM. One-stage revision of infected total hip replacements with discharging sinuses. *J Bone Joint Surg Br*. 1994; 76: 721-724.

Rhidian Morgan-Jones, Fares Haddad, Erik Hansen, Malte Ohlmeier

问题 3: 在非骨水泥 THA 后急性 PJI 的治疗中, 一期翻修术是否能发挥作用?

建议: 是的。一期翻修术能够用于治疗非骨水泥 THA 后急性 PJI。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 89%; 反对: 7%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

清创保留假体、一期翻修术和二期翻修术都是用来治疗 PJI 的方法^[1]。自 20 世纪 70 年代以来, 当 Buchholz 介绍了一期翻修术可替代二期翻修术治疗 PJI 的概念后, 许多学者针对一期翻修术治疗髋关节 PJI 发表了相同的令人鼓舞的结果^[2-4]。因为具有较短住院时间、较少的围术期并发症和较低的整体费用等优点, 在治疗髋关节 PJI 这种灾难性并发症上, 一期翻修术已经被认为是具有吸引力的治疗方案^[5]。

在非骨水泥 THA 后急性 PJI 的治疗中, 一期翻修术具有独特的优势和劣势。一方面, 髋臼和股骨假体可能还没有足够的时间与宿主骨发生骨整合, 不仅假体容易取出并未造成明显骨量的丢失, 而且还可以允许在翻修术中再次植入初次置换的假体^[6]。另一方面, 术前明确感染的病原菌并用来指导选择含有敏感抗生素的骨水泥, 这是 Buchholz 最初的一期翻修术成功的主要原理和要点之一。在这种条件下, 非骨水泥假体的翻修术是不可能实现的。因此, 近年来, 在非骨水泥的髋关节一期翻修术中, 越来越多的骨科医生选择关节腔内使用超过治疗量浓度的抗生素的相似技术来达到治疗的目的^[7,8]。

文献中关于一期翻修术课题的讨论是多种多样的, 尤其是针对选择标准、感染病原菌、手术技术以及随访时间等方面。因此, 在能够得到的有限的数据里面, 去归纳出关于一期翻修术治疗非骨水泥 THA 后急性 PJI 的明确结论是非常有挑战性的^[6-10]。我们找到了 3 个临床研究, 他们各自回顾了一期非骨水泥翻修术治疗 THA 后急性 PJI 的临床结果。在一项多中心回顾性分析一组 27 例患者的一期翻修术中, 经过至少 27 个月 (平均 50 个月) 的随访后, Hansen 等陈述了 70% 假体保留的成功率。但是, 在 19 例成功的患者中有 4 例需要进一步清创术来控制感染, 表明在 27 例患者中单纯的一期假体置换的成功病例仅仅

是 15 个 (56%)^[6]。在 Wolf 等^[9]一项研究中, 包括了 24 例通过一期非骨水泥假体置换来治疗髋关节置换术后急性 PJI 的患者, 经过平均 2 年的随访, 感染的治愈率为 75% (18/24)。遗憾的是, 最长随访时间研究 (平均 8.6 年) 只有 6 例一期非骨水泥假体置换的患者。虽然他们报道了没有复发病例, 但是他们采用了极为苛刻的一期翻修术纳入标准 (如可以忽略脓液、健康的患者、无急性全身性感染), 其中感染的细菌谱只包含了表皮葡萄球菌和 1 例梭状芽孢杆菌, 在此种条件下, 获得这样的结果是可以解释得通的。同样的, 在一项通过一期非骨水泥翻修术治疗 THA 后慢性 PJI 的研究中, 经过平均 7.2 年的随访, Yoo 等^[11]报道了 12 例患者中有 10 例 (83%) 最后假体得到了保留, 但是作者排除了因为 MRSA 所导致的慢性 PJI。

正如前面所提及的, 一期假体置换的历史性的成功要点之一就是能够在关节腔周围释放超过治疗量浓度的抗生素, 然而, 在标准的非骨水泥的二期翻修置换术中是不可能做到的。有两位学者采用了一种新的技术, 在局部植入载有抗生素的载体以达到能够提高感染治愈率的目的。

在一期翻修术中通过使用抗生素浸染过的同种异体骨的方法治疗 PJI, 经过平均 4.4 年的随访, Winkler 等^[7]报道在 37 例患者中 34 例 (92%) 没有感染的复发。他们通过测量术后 3 天引流液中超过治疗量万古霉素的浓度, 来避免全身性的肾功能损伤, 并提示使用抗生素浸染过的移植骨能够达到与正常的同种异体骨相近的效果。

Whiteside 和 Roy 推荐在一期翻修术后使用中心静脉管局部关节腔周围抗生素灌入的新的治疗理念, 通过这种治疗方法, 其中的 21 例患者经过平均 5 年随访后, 他们未发现患者复发并获得了 100% 的临床治愈率^[8]。

考虑到解决这个问题的可获得证据都是来自于小样本的、治疗方法上多样的回顾性研究, 我们最佳的推荐的水平为中等。总的来说, 一期翻修术治疗急性 PJI 可以获得 70% 左右的治愈率, 该方法的成功率也优于在同种条件

下许多文献中使用假体保留、清创、灌注的成功率^[6]。此外,对比二期翻修术,这种方法能够降低围术期并发症,降低手术复杂性,同时降低治疗费用,我们应该强烈推荐使用该治疗方法治疗 THA 后急性 PJI。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Bedair H, Ting N, Bozic KJ, Della Valle CJ, Sporer SM. Treatment of early postoperative infections after THA: a decision analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3477-3485. doi: 10.1007/s11999-011-2119-0.
- [2] Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1981; 63-B: 342-353.
- [3] Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci.* 2009; 6: 247-252.
- [4] Raut VV, Sincy PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 202-207.
- [5] Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; 101-105.
- [6] Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3214-3222. doi: 10.1007/s11999-013-3079-3.
- [7] Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F. One-stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 1580-1584. doi: 10.1302/0301-620X.90B12.20742.
- [8] Whiteside LA, Roy ME. One-stage revision with catheter infusion of intraarticular antibiotics successfully treats infected THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 419-429. doi: 10.1007/s11999-016-4977-y.
- [9] Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange. *Int Orthop.* 2014; 38: 1363-1368. doi: 10.1007/s00264-014-2309-y.
- [10] Li P, Hou M, Zhu ZQ, Shi ZJ. Cementless revision for infected hip arthroplasty: an 8.6 years follow-up. *Orthop Surg.* 2015; 7: 37-42. doi: 10.1111/os.12159.
- [11] Yoo JJ, Kwon YS, Koo KH, Yoon KS, Kim YM, Kim HJ. One-stage cementless revision arthroplasty for infected hip replacements. *Int Orthop.* 2009; 33: 1195-1201. doi: 10.1007/s00264-008-0640-x.

Laszlo Bucsi, Andrew Toms, Jerzy Bialecki, Stephen Jones, R. Walker, Kristof Janvari, Pawel Bartosz, Marcin Para, Maciej Kogut

问题 4: 一期翻修术与二期翻修术的并发症与病死率有不同吗?

建议: 不考虑两种治疗方案对 PJI 治疗成功率的作用,显而易见,相比较于二期翻修术的两次分期的手术,一期翻修术仅有一次手术操作,能够降低患者的病死率和并发症。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 83%;反对: 13%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 与患者重大的并发症和病死率相关。在相同条件下, Browne 等^[1]将同期进行的髌关节二期翻修术的患者与接受其他非骨科大手术患者进行对比。在此项涉及 10 386 例患者的研究中,假体取出+占位器植入手术的 30 天再入院率为 11.1%,90 天的病死率为 2.6%,重大并发症的发生率为 15.3%。90 天病死率明显高于颈动脉内膜切除术、前列腺切除术和肾移植术 ($OR\ 2.1\sim 12.5; P<0.000\ 1$)。30 天再入院率显著高于冠脉搭桥手术和胰头切除手术 ($OR\ 1.4\sim 8.2; P<0.000\ 1$)。最近,在一项大样本、前瞻性的、国家数据库的分析中,作者提出 PJI 的膝关节翻修术在术后 30 天与非感染的翻修术比较,能够增加患者术后的并发症和病死率^[2]。

传统意义上,二期翻修术仍然是治疗慢性 PJI 的金标准,它能够提供更多的抗病原微生物的治疗方案。但是,二期翻修术使患者不得不面临再一次手术所带来的风险^[3]。在过去,我们的研究常常注重于以最后感染的治愈率来比较一期和二期手术。仅考虑感染复发率,几篇近期的系统性回顾性研究告诉我们一期翻修术和二期翻修术具有相同的感染治愈率^[4-8]。

并发症

不考虑感染的治愈率,除了再感染之外的并发症几乎没有普遍的相关报道。针对 PJI 翻修术后患者生活质量的临床研究是相对匮乏的,但是 Moore 等^[9]发现深部的 PJI 影响着患者生活的各方面。二期翻修术对患者的生活有着更严重的影响,因为,在两次翻修手术的间歇期内,患者不得不接受很长时间的受限,并承受相关的心理压力。然而,在二期翻修的文献中,想要区分数据中提供的并发症与患者实际中包含的并发症是非常困难的。Gomez 等^[10]涉及了几个重要的讨论点,他们重点强调了在两次手术过程中患者的流失情况。在 504 例(326 膝和 178 髌)PJI 的患者中,18%的患者无法继续接受二次手术。主要的原因在于这些患者已经不适合再次接受手术治疗。显而易见,这个亚组的患者代表了主要的术后并发症,这些并发症往往并没有在其他的结果中得到体现。

关于髌关节手术,在最近的系统性回顾和荟萃分析中, Kunutsors 等^[6]发现目前还没有关于一期翻修与二期翻修的随机对照研究的报道。所有的研究均是非随机的纵向队列研究,实际上就是有差异的回顾性研究。在系统性回顾中,非常少的研究能够以除了复发率以外的合并症作为最后的衡量结果。De Man 等^[11]尝试在髌关节 PJI 中,

评估和比较两种手术方法的患者的功能。他们通过回顾性分析,将 22 例一期翻修术的患者和 50 例二期翻修术的患者与对照组进行比较,对照组患者都接受了无菌松动的翻修术。在髌关节 Harris 评分、跛行和需要功能辅助等方面,一期翻修术组与对照组没有显著的统计学差异。Choi 等^[12]对 17 例一期翻修术患者和 44 例二期翻修术患者进行回顾性分析,发现在 HHS 或者 UCLA 活动评分上没有显著差异。Klouche 等^[13]在回顾性分析了 38 例一期翻修术和 46 例二期翻修术患者的研究中,发现术前与术后的 Merle d'Aubigné 评分和并发症发生率没有显著差异。Oussedik 等^[14]通过对 11 例一期翻修术和 39 例二期翻修术患者进行前瞻性研究,在经过平均术后 5 年的随访后,发现一期翻修术组患者的 HHS 和 VAS 满意度评分要显著高于二期翻修术组的患者。他们同时也指出接受一期翻修术患者的术后 HHS 评分是显著提高的,而且患者的满意度也取得了显著提高。剩余 98 篇个人研究中,对于并发症的报道并没有得出更多有意义的结论。

关于膝关节手术,在另外的关于 10 例一期翻修和 108 例二期翻修的回顾性分析以及包含有 5 552 名患者的系统性回顾研究中,毫无例外,没有任何研究是以并发症作为主要的衡量结果^[5]。通过这些研究的术后临床结果来看,无论一期翻修术还是二期翻修术治疗膝关节 PJI 都没有明确的优势可言。术后中期的随访中,一期翻修术后膝关节的活动度为 97.5°(93.8°~100.5°),二期翻修术后膝关节的活动度为 97.8°(93.7°~104.0°)。无论在术后中期膝关节评分以及膝关节功能评分上,两者之间都没有显著的统计学差异。

病死率

虽然真实的病死率是非常明确的治疗终点,但是,导致患者死亡的原因是多方面的,病死率并不总是归因于 PJI 和其相关的治疗。当再次以患者的病死率为最终结果去分析文献中关于髌、膝关节 PJI 的系统性回顾数据时,区别一期与二期之间的不同往往是非常困难的^[5,5]。很少的研究能够全面分析患者的病死率。随访的上限,往往与患者死亡相关,或者与文章提及的翻修手术有关,一般为 14~15 年^[15,16]。考虑到死亡是非常罕见的评价结果,患者选择的多样性(一些研究排除了死亡的患者)、非相关性病死率定义的缺乏以及多样多变的术后随访,这些都使得有意义的汇集分析是不可能实现的,即使同种手术方法在不同的研究中进行比较也非常困难。Buchholz 等^[15]在一项 640 例一期髌关节翻修患者、最多 9 年的随访研究中发现总体的病死率为 2%。与此相反,Raut 等^[16]在 183 例一期髌关节感染翻修患者中因为翻修手术出现的病死率为 0,非手术相关的病死率为 7.7%(14 例)。在 Wolf 等^[17]的一篇文章中,作者用马尔科夫模型期望效用值分析了 18 篇文献中一期翻修术的病死率为 0.52%(3/576),二期翻修术的病死率为 2.5%(8/321)。其他的回顾性研究并没有

证明膝关节二期翻修术具有明显优势,而且对于其他的手术方式也是一样的结果。注册登记系统记录了原始的患者病死率;但是,在人工关节登记系统如英格兰(包括威尔士、北爱尔兰和英属地曼岛)、澳大利亚、挪威、瑞典、芬兰、加拿大和新西兰等的年度报告中,目前还没有关于翻修亚组中患者病死率的报道^[18-23]。

另外一种分析一期翻修术和二期翻修术后患者病死率的方法,即选择发表过的文献中 50 例以上并且有文档记录的患者的总数进行分析,但是,这种方法也是有一些缺陷的(详细见后文)。尽管在这些文章中可能存在患者病死率的重叠,但是,二期翻修术有更高的病死率是有证可循的。数据的多样性使我们获得有说服力、有意义的荟萃分析的可能性大大降低。

一期翻修术病死率为 4.4%~11.4%。Buchholz 等^[24]患者 640 例,平均随访 52 个月,90 例死亡,病死率为 8.1%。Loty 等^[25]患者 90 例,平均随访 47 个月,4 例死亡,病死率为 4.4%。Miley 等^[26]患者 100 例,平均随访 48.5 个月,11 例死亡,病死率为 11%。Raut 等^[16]患者 123 例,平均随访 93 个月,14 例死亡,病死率为 11.4%。

二期翻修术病死率为 2.9%~25.7%。Chen 等^[27]患者 57 例,平均随访 67.2 个月,5 例死亡,病死率为 8.7%。Haddad 等^[28]患者 50 例,平均随访 5.8 年,2 例死亡,病死率为 4.0%。Hsieh 等^[29]患者 99 例,平均随访 43 个月,3 例死亡,病死率为 3.0%。Romanò 等^[30]患者 102 例,平均随访 48 个月,3 例死亡,病死率为 2.9%。Toulson 等^[31]患者 132 例,平均随访 64.8 个月,34 例死亡,病死率为 25.7%。Ibrahim 等^[32]患者 125 例,平均随访 5.8 年,19 例死亡,病死率为 15.2%。

总之,基于现有的研究数据,一期翻修术(在适应症内)可以降低患者的并发症和病死率。但是,这些数据的证据等级是微弱的,需要大量本、前瞻性的、多中心的临床试验来论证。目前,有两个前瞻性的随机对照研究正在英国和北美进行,目的就是用再感染率、病死率和患者记录结果等为研究的衡量结果来对一期翻修术和二期翻修术进行对照研究。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Browne JA, Cancienne JM, Novicoff WM, Werner BC. Removal of an infected hip arthroplasty is a high-risk surgery: putting morbidity into context with other major nonorthopedic operations. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2834-2841. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.061.
- [2] Boddapati V, Fu MC, Mayman DJ, Su EP, Sculco PK, McLawhorn AS. Revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection as associated with increased postoperative morbidity and mortality relative to noninfectious revisions. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 521-526. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.021.
- [3] Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*. 2009; 361: 787-794. doi: 10.1056/NEJMcp0905029.
- [4] Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, Gooberman-Hill R, Lovering A, Blom AW. What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? Systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Med*. 2012; 10: 18. doi: 10.1186/1741-7015-10-18.
- [5] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E, Blom AW, Beswick

- AD, INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected knee prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0151537. doi: 10.1371/journal.pone.0151537.
- [6] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0139166.
- [7] Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Dis*. 2013; 14: 222. doi: 10.1186/1471-2474-14-222.
- [8] Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016; 24: 3106-3114. doi: 10.1007/s00167-015-3780-8.
- [9] Moore AJ, Blom AW, Whitehouse MR, Goberman-Hill R. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. *BMJ Open*. 2015; 5: e009495. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009495.
- [10] Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg*. 2015; 97: 1495-1502.
- [11] De Man FHR, Sendi P, Zimmerli W, Maurer TB, Ochsner PE, Ilchmann T. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop*. 2011; 82: 27-34. doi: 10.3109/17453674.2010.548025.
- [12] Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Malchau H. Comparison of one-stage revision with antibiotic cement versus two-stage revision results for infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 66-70.
- [13] Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, et al. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012; 98: 144-150. doi: 10.1016/j.otsr.2011.08.018.
- [14] Oussedik SIS, Dodd MB, Haddad FS. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92-B: 1222-1226. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.23663.
- [15] Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection*. 2004; 32: 222-228. doi: 10.1007/s15010-004-4020-1.
- [16] Raut VV, Siney PD. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection: long-term follow up. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; 202-207.
- [17] Wolf CF, Gu NY, Doctor JN, Manner PA, Leopold SS. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection: a Markov expected utility decision analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 631-639.
- [18] Australian Orthopaedic Association. Annual Report 2017.:// aoanjrr.sahmri.com/en/annual-reports-2017. Accessed August 4, 2018.
- [19] Norwegian Arthroplasty Register, Annual Report 2017 n.d. http://nrlweb.ihelse.net/eng/Rapporter/Report2017_english.pdf (accessed May 22, 2018).
- [20] Robertsson O, Lidgren L, Sundberg M, W-Dahl A. The Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2017.
- [21] Finnish Arthroplasty Register, 2016 Update. <https://thl.fi/far/#index> (accessed May 22, 2018).
- [22] Canadian Joint Replacement Registry, Annual Report. 2014-2015 n.d.: 33.
- [23] Rothwell A. The New Zealand Joint Registry, Eighteen Year Report. n.d.: 186.
- [24] Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1981; 63-B: 342-353.
- [25] Loty B, Postel M, Evrard J, Matron P, Courpied JP, Kerboull M, et al. [One stage revision of infected total hip replacements with replacement of bone loss by allografts. Study of 90 cases of which 46 used bone allografts]. *Int Orthop*. 1992; 16: 330-338.
- [26] Miley GB, Scheller AD, Turner RH. Medical and surgical treatment of the septic hip with one-stage revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1982; 76-82.
- [27] Chen WS, Fu TH, Wang JW. Two-stage reimplantation of infected hip arthroplasties. *Chang Gung Med J*. 2009; 32: 188-197.
- [28] Haddad FS, Muirhead-Allwood SK, Manktelow AR, Bacarese-Hamilton I. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br*. 2000; 82: 689-694.
- [29] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.
- [30] Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Meani E. Long-stem versus short-stem preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. *Hip Int*. 2010; 20: 26-33.
- [31] Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, Salvati E, Bostrom M, Brause B, et al. Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1051-1060. doi: 10.1016/j.arth.2008.07.004.
- [32] Ibrahim MS, Raja S, Khan MA, Haddad FS. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement: a minimum five-year follow-up study. *Bone Joint J*. 2014; 96-B: 1312-1318. doi: 10.1302/0301-620X.96B10.32875.
- [33] Strange S, Whitehouse MR, Beswick AD, Board T, Burston A, Burston B, et al. One-stage or two-stage revision surgery for prosthetic hip joint infection—the INFORM trial: a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 90. doi: 10.1186/s13063-016-1213-8.

5.4 二期翻修术(占位器相关)

Matthew Abdel, Nemandra A. Sandiford, D.O. Kendoff, M.E. Tibbo, A.K. Limberg

问题 1: 在髌关节或膝关节翻修取假体时,使用非关节型占位器和关节型占位器的指征分别有哪些?

建议: 关节型的占位器可以使取出假体后的患者获得更好的活动度,更少的功能受限,应该尽可能使用。使用非关节型占位器的适应证包括大块骨缺损、韧带完整性缺失(膝关节)或外展肌缺失(髌关节),合并这些情况的患者脱位和假体周围骨折的风险更高,此外非关节型占位器还适用于有大面积软组织缺损的患者,这时制动可以使切口更好地愈合。

证据等级: 高质量。

代表投票: 同意: 91%;反对: 7%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

对于治疗髌、膝关节 PJI 的占位器理想类型没有明确的共识。研究表明,关节型占位器可以使患者获得更多的

活动度,更好的功能,并且在二期翻修术中易于取出^[1-5]。Citak 等报道,使用关节型占位器的患者功能要优于静态占位器^[6]。

最近 Della Valle 及其同事所做的多中心随机对照试

验(AAHKS摘要)结果表明,使用髌关节型占位器,可以减少一期和二期手术后的住院时间。此外,他们表明在术后1年,膝关节型占位器组的活动度更优(113° vs. 100° , $P=0.033$),并且有较之前更明显的进步(18° vs. 3° , $P=0.045$)。

关节型占位器的费用和相关的并发症获得了较多关注^[7-10]。然而,这些研究同质性较差,且绝大部分是回顾性的病例分析。Citak等观察到术者制作的关节型占位器和预成型占位器相比,虽然在功能效果和感染根治率方面相当,但术者制作的更容易出现断裂^[6]。

报道显示,髌关节的关节型占位器脱位率为 $6.4\% \sim 17.5\%$ ^[5,7,9,11]。在没有髌臼组件或髌臼内未使用水泥的占位器设计中脱位率明显更高^[7]。这一结果很可能与占位器的设计有关。Biring等对使用含抗生素的丙烯酸骨水泥假体占位器(PROSTALAC)进行平均10~15年的随访,报道了3%的脱位率和90.5分的满意度评分^[12]。在Tsung等使用取出股骨柄制作关节型占位器治疗的病例中,共有44%的患者获得了非常好的效果,以至于他们选择不进行二期置换^[13]。据报道使用动态占位器,假体周围骨折的发生率可达 11.4% ^[9]。

一些作者尝试过比较膝关节中静态占位器和关节型占位器的效果^[1,2,4,14],然而缺少高质量的证据。Choi等^[15]、Johnson等^[14]、Chiang等^[2]和Park等^[1]发现,非关节型占位器伴随着更多的骨丢失(与Della Valle等的结论一致),髌骨低位的概率更高,KSS评分更低,活动度更少,在二期置换时需要进行更广泛的暴露。这些研究主要是病例分析,难免有选择偏倚,因为骨缺损严重的患者在一期取假体后更可能放置一个静态占位器。

最近以来,Faschingbauer等报道在133例使用静态膝关节占位器的患者中,骨折率为 9.1% ,总体并发症率为 15% ^[16]。Lichstein等^[17]报道了94%的感染根治率(其中有25%的耐药菌),二期置换后的活动度中位值为 100° ,并且KSS评分与近来两篇系统评价的结果相近^[18,19]。Voleti等^[19]和Pivec等^[18]的研究结果都未能确定关节型占位器(1934例)和非关节型占位器(136例)在感染根治率、并发症发生率、二期置换后膝关节功能等方面有显著差异。然而以前的研究^[19]表明,使用关节型占位器的患者膝关节活动度更优。

现有的证据显示,在一期取假体后置入关节型占位器,与非关节型占位器相比,确实具有更优的功能、更高的患者满意度、缩短住院时间。在缺乏高等级数据的情况下,我们推荐在患者一期取假体后尽可能使用关节型占位器。然而有些情况关节型占位器的效果可能不会太好,主要包括膝关节侧副韧带缺失的患者或髌关节外展肌缺失的患者,合并这些情况的患者占位器脱位的风险较高。此外,有大块骨缺损的病例可能无法使用关节型占位器,因为其固定效果较差,且可能增加假体周围骨折的风险。还

有一些其他的情况,如术者为使切口更好地愈合,倾向于使用非关节型占位器并使关节制动。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Park SJ, Song EK, Seon JK, Yoon TR, Park GH. Comparison of static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2010; 34: 1181-1186. doi: 10.1007/s00264-009-0907-x.
- [2] Chiang ER, Su YP, Chen TH, Chiu FY, Chen WM. Comparison of articulating and static spacers regarding infection with resistant organisms in total knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2011; 82: 460-464. doi: 10.3109/17453674.2011.581266.
- [3] Van Thiel GS, Berend KR, Klein GR, Gordon AC, Lombardi AV, Della Valle CJ. Intraoperative molds to create an articulating spacer for the infected knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 994-1001. doi: 10.1007/s11999-010-1644-6.
- [4] Choi HR, Malchau H, Bedair H. Are prosthetic spacers safe to use in 2-stage treatment for infected total knee arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1474-1479.e1. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.023.
- [5] Hofmann AA, Goldberg TD, Tanner AM, Cook TM. Ten-year experience using an articulating antibiotic cement hip spacer for the treatment of chronically infected total hip. *J Arthroplasty*. 2005; 20: 874-879. doi: 10.1016/j.arth.2004.12.055.
- [6] Citak M, Masri BA, Springer B, Argenson JN, Kendoff DO. Are preformed articulating spacers superior to surgeon-made articulating spacers in the treatment Of PJI in THA? A literature review. *Open Orthop J* 2015; 9: 255-261. doi: 10.2174/1874325001509010255.
- [7] Burastero G, Basso M, Carrega G, Cavagnaro L, Chiarlone F, Salomone C, et al. Acetabular spacers in 2-stage hip revision: is it worth it? A single-centre retrospective study. *Hip Int*. 2017; 27: 187-192. doi: 10.5301/hipint.5000446.
- [8] Nodzo SR, Boyle KK, Spiro S, Nocon AA, Miller AO, Westrich GH. Success rates, characteristics, and costs of articulating antibiotic spacers for total knee periprosthetic joint infection. *Knee*. 2017; 24: 1175-1181. doi: 10.1016/j.knee.2017.05.016.
- [9] Pattyn C, De Geest T, Ackerman P, Audenaert E. Preformed gentamicin spacers in two-stage revision hip arthroplasty: functional results and complications. *Int Orthop*. 2011; 35: 1471-1476. doi: 10.1007/s00264-010-1172-8.
- [10] Kotwal SY, Farid YR, Patil SS, Alden KJ, Finn HA. Intramedullary rod and cement static spacer construct in chronically infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 253-259.e4. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.021.
- [11] Sabry FY, Szubski CR, Stefancin JJ, Klika AK, Higuera CA, Barsoum WK. Comparison of complications associated with commercially available and custom-made articulating spacers in two-stage total hip arthroplasty revision. *Curr Orthop Pract*. 2013; 24: 406-413. doi: 10.1097/BCO.0b013e318297c3fb.
- [12] Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 1431-1437. doi: 10.1302/0301-620X.91B11.22026.
- [13] Tsung JD, Rohrsheim JAL, Whitehouse SL, Wilson MJ, Howell JR. Management of periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty using a custom made articulating spacer (CUMARS): the Exeter experience. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1813-1818. doi: 10.1016/j.arth.2014.04.013.
- [14] Johnson AJ, Sayeed SA, Naziri Q, Khanuja HS, Mont MA. Minimizing dynamic knee spacer complications in infected revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 220-227. doi: 10.1007/s11999-011-2095-4.
- [15] Choi HR, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 961-969. doi: 10.1007/s11999-010-1679-8.
- [16] Faschingbauer M, Reichel H, Bieger R, Kappe T. Mechanical complications with one hundred and thirty eight (antibiotic-laden) cement spacers in the treatment of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2015; 39: 989-994. doi: 10.1007/s00264-014-2636-z.
- [17] Lichstein P, Su S, Hedlund H, Suh G, Maloney WJ, Goodman SB, et al. Treatment of periprosthetic knee infection with a two-stage protocol using static spacers. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 120-125. doi: 10.1007/s11999-015-4443-2.
- [18] Pivec R, Naziri Q, Issa K, Banerjee S, Mont MA. Systematic review comparing static and articulating spacers used for revision of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 553-557.e1. doi: 10.1016/j.arth.2013.07.041.
- [19] Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1594-1599. doi: 10.2106/JBJS.L.01461.

问题 2: 更换骨水泥占位器或再次 I&D 而非假体再植入的指征是什么?

建议: 在存在持续感染和(或)机械并发症时,可更换骨水泥占位器和(或)再次 I&D,而非假体再植入。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 0;弃权: 3%。全体一致,一致共识。

阐释

二期翻修依然是治疗慢性关节 PJI 应用最广泛的手术措施。然而,有些情况需要推迟再植入假体,并选择更换 ALCS 或进行灌洗清创^[1]。进行这些额外干预的原因可能包括感染未控制,或在既定的假体再植入术中发现可能的潜在感染。

占位器更换的理论依据是进行新一轮的局部抗生素压制来治疗持续感染^[2,3]。另一方面,此时应用 I&D 的原理是其可能降低微生物负荷。虽然这些措施看似合理,但鲜有文献报道关于再次更换占位器或 I&D 的结果。这些额外的措施还显著增加术后并发症发生率并影响了患者病程。Gomez 等报道这些患者中有 17.3% 没有进行假体再植入,11.9% 至少更换一次占位器^[1]。因此,与传统的二期翻修术或与更换间隔期抗生素方案相比,更换占位器是否具有任何益处尚不清楚。

George 等近期报道了 416 名因 PJI 行二期翻修的病例,其中 59 例(17%)更换了占位器^[4]。通过分析 Delphi 报道的治疗成功案例,可得知 2 年和 5 年的成功率,占位器更换组分别为 77% 和 66%,未更换组分别为 86% 和 77%。占位器更换组的无感染生存率更低(*aHR* 1.69, 95%*CI* 1.05~2.93; *P*=0.039)。在 Goswami 等^[5]的回顾性研究中获得了相似的结果,他们的研究中有 75 例中期更换占位器,352 例与之配对的行传统二期翻修的对照,平均随访 3.5 年,发现中期更换占位器的病例中有 31.1% 在最终置换后治疗失败,治疗成功率显著低于与之配对的行传统二期翻修的患者(*P*=0.045)。

现今进行额外占位器更换或 I&D 的指征包括持续的感染、切口相关问题、窦道形成或机械并发症(如占位器脱位或断裂)。然而,现在还没有金标准来判断关节感染是否根治或假体再植入的最佳时间。一些研究报道了可用于假体再植入前判断是否有持续感染的指标,包括组织学分析、关节液细胞计数、血清 D-二聚体、LE、ESR 和 CRP^[6-12]。

Feldman 等评估了冰冻组织切片判断持续感染的效能^[13]。他们总结当 HPF PMN>5 个时,检测感染的灵敏度是 100%,特异度为 96%。与之相反,Cho 等纳入 54 例 TKA 术后感染的患者,评估冰冻切片中 PMN 细胞计数在假体再植入时发挥的作用^[12],他们检测的结果显示,再置换术中有 15 例患者 HPF PMN 为 5~20,在进行了至少 2 年的随访后,报道感染根治率为 100%,这使得对冰冻切片

的作用产生怀疑。此外,George 等表明,这一方法在排除感染方面作用有限,灵敏度仅为 50% (*CI* 13%~88%)^[14]。假阳性的冰冻切片结果可能出现于使用髌关节动态型占位器的病例中,这种情况可能产生磨屑,使得在冰冻切片中观察到的炎症更重,因此在这类情况下根据冰冻切片下结论是不可靠的。

在这种情况下,也有研究评估了 ESR、CRP 和关节腔穿刺的作用^[8,15]。然而,没有令人信服的证据支持它们在诊断持续感染和决定假体再植入时机的作用。Ghanem 等尝试定义 ESR 和 CRP 的临界值,来提高在髌关节翻修前区分无菌性松动和 PJI 的能力^[16]。他们的研究表明,ESR 以 30 mm/h 为阈值,诊断感染的灵敏度为 94.3%,CRP 以 10 mg/L 为阈值,灵敏度为 91.1%。当综合 ESR 和 CRP 的临界值来作为阳性诊断,灵敏度增加到 97.6%。然而,当使用 ROC 分析时,ESR 和 CRP 的最佳阈值分别为 31 mm/h 及 20.5 mg/L。

Zmitowski 等评估了 129 例行二期翻修术并在二期置换术前进行穿刺的患者^[6]。将穿刺培养阳性定义为有持续感染。其中 33 例(25.6%)归为持续 PJI,患者有明显升高的 PMN%(62.2% *vs.* 48.9%; *P*=0.03)和 WBC 计数(1 804/ μ L *vs.* 954/ μ L; *P*=0.04)。虽然有统计学上的显著差异,但除了关节液 WBC 计数,其他变量诊断持续 PJI 的精度均<60%。

在另一项回顾性研究中,Kusuma 等共纳入 76 例 TKA 术后感染行二期翻修的患者,他评估了血清学检查在二期翻修中判断感染是否根治的作用^[8]。他们得出结论,在感染得到控制的病例中,ESR、CRP 和关节液 WBC 计数会有所下降,但数值常高于正常水平。在这些膝关节感染控制的病例中,54% 的患者 ESR 持续在升高状态,21% 的患者 CRP 维持在升高状态。尽管作者未能找出任何可用于判断感染持续存在的指标,但他们提出关节液 WBC 计数是证实感染控制的最好检验方法。

此外,Janz 等研究在髌关节感染二期翻修的病例中,一期取假体后的关节穿刺诊断持续感染的效能^[10]。这些髌关节穿刺的灵敏度仅有 13%,特异度为 98%。他们得出结论,穿刺关节液诊断效能有限,不能可靠地检测或者排除感染。然而,他们强调穿刺液培养阳性具有很高的诊断效能。

近来,血清 D-二聚体被提出是很有潜力诊断 PJI 的检验指标^[7],该研究评估了 D-二聚体在再置换时检测是

否存在感染的作用。5例再置换时出现D-二聚体升高的患者中,2例再置换术中取下的组织培养阳性,并且随后治疗失败。值得一提的是,这两例患者的ESR和CRP均是正常的。

如上所述,目前没有检测PJI的金标准。在占位器植入和抗生素治疗时期,感染有望得到控制,实验室和临床症状有望改善。

在难以改善或在准备植入假体时发现持续活动性的感染,可考虑再次灌洗、清创并更换占位器。有必要通过进一步研究建立有效的诊断手段用于证实PJI的根治,并以此决定是否应进行假体再植入。一些检验,如升高的ESR和CRP、关节液WBC、PMN%,以及血清D-二聚体有助于决定是否可以进行假体再植入,但这些均不是决定因素。应充分结合上述检验、临床表现、抗生素疗效以及MSIS标准^[17],从而判断是否选择更换占位器。对于既往植入占位器而感染未控制的病例,仅进行I&D,而不重新更换抗生素占位器是没有证据支持的。一般认为这是下策。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97. doi: 10.2106/JBJS.N.00958.
- [2] Anagnostakos K, Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers; asystematic review. *Biomed Res Int.* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/4657874.
- [3] van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Staphylococcus aureus biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials.* 2001; 22: 1607-1611. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00313-6.
- [4] George J, Miller EM, Curtis GL, Klika AK, Barsoum WK, Mont MA. Success of two stage revision arthroplasty in patients requiring an interim spacer. *J Arthroplasty.* 2018; 33: S228-S232.
- [5] Goswami K, Kheir MM, Tan TL, Parvizi J. Fate of spacer exchanges in periprosthetic joint infection. AAOS 2017 Annual Meeting presentation.
- [6] Zmistowski BM, Clyde CT, Ghanem ES, Gotoff JR, Deirmengian CA, Parvizi J. Utility of synovial white blood cell count and differential before reimplantation surgery. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2820-2824. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.068.
- [7] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427. doi: 10.2106/JBJS.16.01395.
- [8] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [9] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1976-1979.
- [10] Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of synovial aspiration in girdlestone hips for detection of infection persistence in patients undergoing 2-stage revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 684-687. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053.
- [11] Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 4006-4009. doi: 10.1007/s11999-014-3900-7.
- [12] Cho WS, Byun SE, Cho WJ, Yoon YS, Dhurve K. Polymorphonuclear cell count on frozen section is not an absolute index of reimplantation in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1874-1877. doi: 10.1016/j.arth.2013.03.016.
- [13] Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1807-1813.
- [14] George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1619-1626.
- [15] Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009; 13: e444-9. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
- [16] Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis.* 2009; 13: e444-9. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
- [17] Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.



Akos Zahar, Andrew Porteous, Viktor Janz, AnkitVarshneya, Vishwas Sharma

问题 3: 骨水泥占位器中的抗生素是否应该根据所感染微生物的药敏实验结果进行调整?

建议: 在一期取假体手术中,加入骨水泥占位器的抗生素应该根据致病菌和药敏实验结果进行调整。如果是培养阴性的PJI,应该考虑在骨水泥占位器中加入广谱抗生素以覆盖导致PJI的最常见病原菌。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 94%;反对: 3%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

本文通过回顾与上述问题相关的所有文献。系统评价中包含12篇详细描述调整骨水泥占位器中抗生素的文章。大部分文章是回顾性研究并且病例数较少。Hsieh等的研究纳入了99例患者,是其中最大的队列^[1]。有2篇综述来源于同一研究团队^[2,3]。Kiniet等回顾了现有的关于髋关节感染的17篇文章以及关于膝关节PJI的18项

研究。尽管他们没有得到骨水泥中如何添加抗生素问题的明确证据,但他们认为文献支持一种观点,即如术前成功培养出微生物并获得药敏实验结果,则应该根据致病菌来调整添加到骨水泥中的抗生素^[2]。Sukeik等总结,加入骨水泥或其他内植物中的抗生素应具备以下特点:安全性、热稳定性、低过敏性、水溶性,有足够的抗菌谱,并可制作为无菌粉剂^[3]。Kooet等也表示骨水泥占位器中的抗生素选择,应同时考虑其对病原菌的敏感性以及热稳定

性^[4]。然而,新型载药技术可能会克服这个问题,可以将抗生素加入海藻盐珠粒的微胶囊中,这样不会影响骨水泥的洗脱性、可操作性和机械强度^[5]。

尽管假体再植入前没有推荐的诊断措施可以排除持续存在的感染,但术前的血液检验和关节穿刺可有助于判断^[2,3,6-10]。将穿刺抽取的关节液进行培养,得到包括致病菌和药敏信息在内的培养结果有助于治疗方案的制订。此外,与微生物学家的充分沟通也十分关键^[1,4,6,11-16]。

在感染部位局部应用抗生素的浓度可以远远超过单纯静脉输液所达到的浓度,并可以长时间维持在有治疗效应的水平^[1]。目的是在局部释放高浓度的抗生素来杀死致病菌^[2]。抗生素的选择要基于术前穿刺关节液的细菌培养结果或关节周围组织样本^[1,13,16]。当微生物的抗生素敏感谱分析出来后,由微生物学家来制订骨水泥占位器中局部应用抗生素的配伍方案^[6],制订方案的过程中要考虑患者的过敏史、全身状况,尤其是肾功能^[17,18]。如术前未能检出感染微生物或在原以为是无菌性松动的翻修手术中检测出感染,则需要经验性地使用广谱抗生素以避免耐

药^[1,2,13,15,19]。我们将可用的抗生素列出一张表,包括可在骨水泥占位器中使用的剂量范围以及可针对的微生物(表 2-5-8)。

一项研究表明,术中制作的包含针对性抗生素的骨水泥占位器,应该依照与微生物学家或感染病专家商讨后的意见^[6]。基于微生物的药敏实验结果,可使用庆大霉素、万古霉素、氨苄西林、克林霉素和美罗培南等抗生素进行配伍^[4,6,14]。即使存在多重耐药菌,如 MRSA/MRSE 时,使用根据感染微生物制订的局部抗生素治疗方案,依然有可能达到 100% 的感染控制率^[11]。然而,占位器上的抗生素洗脱会随着时间减少是不争的事实。研究表明占位器放置时间延长,占位器会出现细菌定植^[18,20-22]。因此,ALCS 在一定时间内会发挥作用,但在某一时间点需要移除。

另一个问题是,如果假体再植入时使用了骨水泥,是否应该在骨水泥中添加抗生素,如果添加,是否应该根据感染微生物来调整抗生素。在另一份引用了所有支持文献的共识文件里,这个问题已经得到了全面的回答。然而,

表 2-5-8 现有的可加入占位器中使用的抗生素和抗真菌药物

抗生素类别	抗生素名称	抗 菌 谱	每 40 g 骨水泥添加剂量(g)
氨基糖苷类	妥布霉素	革兰阴性菌(如假单胞菌)	1~4.8
氨基糖苷类	庆大霉素	革兰阴性菌(大肠埃希菌);克雷伯氏菌属,尤其是绿脓杆菌;还有需氧菌(不包含专性/兼性厌氧菌)	0.25~4.8
一代头孢	头孢唑啉	革兰阳性菌,覆盖少部分革兰阴性菌	1~2
二代头孢	头孢呋辛	革兰阳性菌覆盖减少,革兰阴性菌覆盖增多	1.5~2
三代头孢	头孢他啶	革兰阴性菌,尤其假单胞菌	2
四代头孢	头孢噻肟	革兰阴性菌,不抗假单胞菌	2
五代头孢	头孢洛林	革兰阴性菌,不抗假单胞菌	2~4
氟喹诺酮类	环丙沙星	革兰阴性菌包括肠杆菌属	0.2~3
糖肽类	万古霉素	革兰阳性菌包括耐甲氧西林细菌	0.5~4
林可胺类	克林霉素	革兰阳性球菌,厌氧菌	1~2
大环内酯类	红霉素	需氧革兰阳性球菌和杆菌	0.5~1
多黏菌素类	黏菌素	革兰阴性菌	0.24
β -内酰胺类	哌拉西林-不包括哌拉西林/他唑巴坦	革兰阴性菌(尤其假单胞菌)、肠道菌和厌氧菌	4~8
β -内酰胺酶类	氨曲南	只有革兰阴性菌	4
β -内酰胺酶抑制剂	他唑巴坦	革兰阴性菌(尤其假单胞菌)、肠道菌、与哌拉西林配伍可抗厌氧菌	0.5
恶唑烷酮类	利奈唑胺	多耐药革兰阳性球菌(如 MRSA)	1.2
碳青霉烯类	美罗培南	革兰阳性和革兰阴性菌、厌氧菌、假单胞菌	0.5~4
脂肽类	达托霉素	只有革兰阳性菌	2
抗真菌药	两性霉素	大多数真菌	200 mg
抗真菌药	伏立康唑	大多数真菌	300~600 mg

我们的意见是,如果假体再植入时使用了加入抗生素的骨水泥,可能会降低随后治疗的失败率。

总而言之,基于现有证据的回顾,我们建议骨水泥占位器中加入的抗生素要针对通过术前培养获得的微生物和药敏信息。在培养阴性的 PJI 中强烈建议在骨水泥占位器中加入对 PJI 常见菌敏感的广谱抗生素。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer; retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.
- [2] Kini SG, Gabr A, Das R, Sukeik M, Haddad FS. Two-stage revision for periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J.* 2016; 10: 579-588. doi: 10.2174/1874325001610010579.
- [3] Sukeik M, Haddad FS. Two-stage procedure in the treatment of late chronic hip infections — spacer implantation. *Int J Med Sci.* 2009; 6: 253-257.
- [4] Koo KH, Yang JW, Cho SH, Song HR, Park HB, Ha YC, et al. Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001; 16: 882-892. doi: 10.1054/arth.2001.24444.
- [5] Carbó-Laso E, Sanz-Ruiz P, Del Real-Romero JC, Ballesteros-Iglesias Y, Paz-Jiménez E, Arán-Ais F, et al. New method for antibiotic release from bone cement (polymethylmethacrylate): redefining boundaries. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2018; 62: 86-92. doi: 10.1016/j.recot.2017.08.001.
- [6] Fink B, Grossmann A, Fuerst M, Schäfer P, Frommelt L. Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1848-1858. doi: 10.1007/s11999-008-0611-y.
- [7] Preininger B, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T. Inadequacy of joint aspiration for detection of persistent periprosthetic infection during two-stage septic revision knee surgery. *Orthopedics.* 2017; 40: 231-234. doi: 10.3928/01477447-20170411-04.
- [8] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [9] Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of synovial aspiration in girdlestone hips for detection of infection persistence in patients undergoing 2-stage revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 684-687. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053.
- [10] Mühlhofer HML, Knebel C, Pohlig F, Feigl S, Harrasser N, Schauwecker J, et al. Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection; evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop.* 2018; 42: 265-271. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2.
- [11] Babis GC, Sakellariou VI, Pantos PG, Sasalos GG, Stavropoulos NA. Two-stage revision protocol in multidrug resistant periprosthetic infection following total hip arthroplasty using a long interval between stages. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1602-1606. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.004.
- [12] Hoad-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty? *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 171-174.
- [13] Hsieh PH, Chen LH, Chen CH, Lee MS, Yang WE, Shih CH. Two-stage revision hip arthroplasty for infection with a custom-made, antibiotic-loaded, cement prosthesis as an interim spacer. *J Trauma.* 2004; 56: 1247-1252.
- [14] Jung J, Schmid NV, Kelm J, Schmitt E, Anagnostakos K. Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint infections. *Int J Med Sci.* 2009; 6: 265-273.
- [15] McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129: 489-494. doi: 10.1007/s00402-008-0683-x.
- [16] Su YP, Lee OK, Chen WM, Chen TH. A facile technique to make articulating spacers for infected total knee arthroplasty. *J Chin Med Assoc.* 2009; 72: 138-145. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70039-5.
- [17] Luu A, Syed F, Raman G, Bhalla A, Muldoon E, Hadley S, et al. Two-stage arthroplasty for prosthetic joint infection: a systematic review of acute kidney injury, systemic toxicity and infection control. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1490-1498. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.035.
- [18] Aeng ESY, Shalansky KF, Lau TTY, Zalunardo N, Li G, Bowie WR, et al. Acute kidney injury with tobramycin-impregnated bone cement spacers in prosthetic joint infections. *Ann Pharmacother.* 2015; 49: 1207-1213. doi: 10.1177/1060028015600176.
- [19] Corona PS, Espinal L, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Larrosa N, Flores X. Antibiotic susceptibility in gram-positive chronic joint arthroplasty infections: increased aminoglycoside resistance rate in patients with prior aminoglycoside-impregnated cement spacer use. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1617-1621. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.029.
- [20] Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, et al. Clinical outcome and microbiological findings using antibioticloaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect.* 2011; 63: 23-31. doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.014.
- [21] Sorlí L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, et al. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 249-253. doi: 10.1302/0301-620X.94B2.27779.
- [22] Nelson CL, Jones RB, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 2208-2214. doi: 10.1007/s11999-014-3571-4.

Valeriy Murylev, Matthew W. Squire, Lars Frommelt, Solmaz Saleri, Justin Greiner

问题 4: 由多重耐药微生物引起的 PJI 中,骨水泥占位器应该添加何种抗生素?

建议: 在由 MRSA/MRSE 引起的 PJI 中,应该在骨水泥占位器中加入万古霉素。在耐万古霉素菌株中(如 VRE),或在多重耐药的革兰阴性 PJI 病例中,个体用药决策的制订必须基于已知的药敏结果。强烈建议与微生物学专家或感染病专家进行充分沟通。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 99%;反对: 0;弃权: 1%。全体一致,强烈共识。

阐释

在 PJI 中 MDR 病原菌主要有 MRSA、MRSE 或 VRE 以及多重耐药革兰阴性菌。

大多数 PJI 由革兰阳性球菌引起,如葡萄球菌属^[1]。

在一些报道中,耐甲氧西林致病菌比例高达 74%^[2]。对于 MRSA 引起的 PJI,通常使用万古霉素治疗。普遍做法是将其加入骨水泥中并同时联合静脉输注^[3]。在二期翻修中应用万古霉素治疗耐甲氧西林致病菌引起的慢性 PJI,髋关节的临床成功控制率为 48%~89%^[4,5],膝关节为

60%~74%^[6,7]。

在 PMMA 骨水泥中的最佳抗生素配伍还不明确。大部分术者倾向于在骨水泥中加 2~4 g 万古霉素和相似剂量的氨基糖苷类抗生素,如庆大霉素或妥布霉素。在骨水泥中添加双重抗生素有以下几个优点:假定的万古霉素和庆大霉素抗革兰阳性菌的协同作用^[8,9],以及加强的抗生素洗脱性能^[10,11]。此外,这种抗生素配伍可以降低细菌在骨水泥占位器表面生长的风险,细菌的黏附是不利于感染控制的^[10]。由骨水泥占位器洗脱的抗生素引发的全身毒性,虽然少见,但确有发生。因此,在假体取出放置占位器时,应确保考虑到患者的肾脏清除率和可能影响抗生素洗脱性能的骨水泥黏度。万古霉素的肾毒性是一个潜在的风险,因此应该监测肾功能^[11,12]。然而,Hsieh 等在 46 例髌关节 PJI 患者使用的骨水泥中加入了高剂量的万古霉素和氨基曲南,并未观察到全身性的不良反应^[13]。Springer 等也报道在 36 例膝关节 PJI 制备的骨水泥占位器中应用高剂量的万古霉素和庆大霉素,未发现有全身性不良反应^[14]。

对于敏感的革兰阴性菌,三代头孢^[15]、碳青霉烯类^[16-19]和内酰胺类抗生素^[13]具有强抗菌效应。在加入骨水泥后,它们依然可保持抗菌性能。然而,即便使用相同剂量,它们表现出的抗菌持续时间却不同。抗生素从骨水泥上释放的动力学取决于溶解液渗透到聚合物基质的能力以及随后药物在骨水泥上的溶解扩散能力^[20]。因此,决定骨水泥抗菌活性的限制因素是抗生素的洗脱效率。

关于耐药微生物引起的 PJI,应在骨水泥占位器中添加何种抗生素的文献还不完备。有少部分研究报道了治疗 MRSA 和 MRSE 导致的 PJI,但鲜有文献报道有关多重耐药革兰阴性菌 PJI 的治疗。在骨水泥中加入抗生素需要考虑许多因素,包括患者的肾功能、抗生素的抗菌范围、使用的骨水泥种类、患者的过敏史等。此外,患者其他的合并症、占位器植入后静脉或口服应用抗生素的时长和种类以及骨和软组织的条件都应该考虑周全。

在骨水泥占位器中添加抗生素的目的是在受累关节中实现抗生素的高洗脱率,使其超过最小抑菌浓度,同时还可避免全身性药物毒性的发生^[14,21]。值得注意的是,替代抗生素可能会在一些有过敏史患者的骨水泥占位器中使用。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

[1] Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J*. 2005; 35 Suppl 2: S79-S96. doi: 10.1111/

- j.1444-0903.2005.00982.x.
- [2] Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355: 666-674. doi: 10.1056/NEJMoa055356.
- [3] Kuzkyk PRT, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, Safir O, Backstein D. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection; techniques, controversies, and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22: 153-164. doi: 10.5435/JAAOS-22-03-153.
- [4] Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 116-124.
- [5] Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 94-100.
- [6] Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1732-1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z.
- [7] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1227-1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192.
- [8] Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003; 11: 38-47.
- [9] Watanakunakorn C, Tisone JC. Synergism between vancomycin and gentamicin or tobramycin for methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; 22: 903-905.
- [10] Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53: 329-334. doi: 10.1093/jac/dkh032.
- [11] van Raaij TM, Visser LE, Vulto AG, Verhaar JAN. Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002; 17: 948-950.
- [12] Luu A, Syed F, Raman G, Bhalla A, Muldoon E, Hadley S, et al. Two-stage arthroplasty for prosthetic joint infection: a systematic review of acute kidney injury, systemic toxicity and infection control. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1490-1498.e1. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.035.
- [13] Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SWN, Shih CH. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res*. 2006; 24: 1615-1621. doi: 10.1002/jor.20214.
- [14] Springer BD, Lee G-C, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 47-51.
- [15] Nordmann P, Mammeri H. Extended-spectrum cephalosporinases: structure, detection and epidemiology. *Future Microbiol*. 2007; 2: 297-307. doi: 10.2217/17460913.2.3.297.
- [16] Samuel S, Mathew BS, Veeraraghavan B, Fleming DH, Chittaranjan SB, Prakash JAJ. In vitro study of elution kinetics and bio-activity of meropenem-loaded acrylic bone cement. *J Orthop Traumatol*. 2012; 13: 131-136. doi: 10.1007/s10195-012-0191-1.
- [17] Solomon AW, Stott PM, Duffy K, Kumar PGA, Holliman RE, Bridle SH. Elution and antibacterial activity of meropenem from implanted acrylic bone cement. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1834-1835. doi: 10.1093/jac/dkq196.
- [18] Baleani M, Persson C, Zolezzi C, Andollina A, Borrelli AM, Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 1232-1238. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.010.
- [19] Persson C, Baleani M, Guandalini L, Tigani D, Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta Orthop*. 2006; 77: 617-621. doi: 10.1080/17453670610012692.
- [20] Chang Y, Tai CL, Hsieh PH, Ueng SWN. Gentamicin in bone cement: a potentially more effective prophylactic measure of infection in joint arthroplasty. *Bone Joint Res*. 2013; 2: 220-226. doi: 10.1302/2046-3758.210.2000188.
- [21] Slane J, Gietman B, Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J Orthop Res*. 2018; 36: 1078-1085. doi: 10.1002/jor.23722.

Thomas Turgeon, Scott Sporer

问题 5: 在骨水泥占位器中使用抗生素的禁忌证是什么?

建议: 除患者对计划用于骨水泥占位器的热稳定抗生素有过严重不良反应之外,在骨水泥占位器中使用抗生素没有明

确的禁忌证。

证据等级：专家共识。

代表投票：同意：90%；反对：6%；弃权：4%。绝对多数，强烈共识。

阐释

没有前瞻性的研究直接对抗生素添加与否的骨水泥占位器进行比较。一项 Cabrita 等进行的小型随机对照研究对使用含万古霉素占位器和不使用占位器的患者进行评估^[1]。通过使用含抗生素占位器，感染率和多项临床效果都明显改善；然而，却无法区分这些益处是源于占位器本身还是掺入抗生素的占位器。一项纳入 120 例患者的回顾性研究发现使用含抗生素的占位器无益于提高感染根治率，但也未发现任何不良反应^[2]。

目前没有研究描述去除抗生素的骨水泥占位器治疗感染的益处。

有许多关于使用氨基糖苷类或其他抗生素的肾毒性的病例报告^[3-13]。提供的建议包括监测肾功能和和其他临床指标，一旦出现进展性的肾功能不全，应尽早取出占位器。在这些报告中，有 2 篇文章建议避免在有出现肾损害风险的患者中使用氨基糖苷类抗生素^[12]。感染是公认肾损害的危险因素，但相对占比还不明确。对于哌拉西林/他唑巴坦的过敏还未观察到^[14]。加入骨水泥占位器中的万古霉素也与全身不良反应相关^[10,15]。上述结论表明，在某些病例中，可能需要避免在骨水泥占位器中使用某些抗生素，但这不能说明这些抗生素在全部患者中均不能使用。

除非患者对某些特定抗生素有过危及生命的过敏史^[15]，没有相关文献报道提出关于治疗感染的骨水泥占位器中添加抗生素的绝对禁忌证。但有一种情形可构成禁忌证，即患者对治疗感染的骨水泥占位器中添加的热稳定抗生素有过严重不良反应史。然而目前还没有这种情形的病例报告。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审核)

参考文献：

[1] Cabrita HB, Croci AT, Camargo OP de, Lima ALLM de. Prospective

study of the treatment of infected hip arthroplasties with or without the use of an antibiotic-loaded cement spacer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62: 99-108.

- [2] Wimmer MD, Vavken P, Pagenstert GI, Valderrabano V, Randau TM, Wirtz DC, et al. Spacer usage in prosthetic joint infections does not influence infect resolution; retrospective analysis of 120 joints with two-stage exchange. Re: Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, Murillo O, Verdagner R, Ariza J. *J Infection*. 2011; 63(1): 23-31. *J Infect*. 2013; 67: 82-84. doi: 10.1016/j.jinf.2013.02.001.
- [3] Curtis JM, Sternhagen V, Batts D. Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 876-880.
- [4] Salim SA, Everitt J, Schwartz A, Agarwal M, Castenada J, Fülöp T, et al. Aminoglycoside impregnated cement spacer precipitating acute kidney injury requiring hemodialysis. *Semin Dial*. 2018; 31: 88-93. doi: 10.1111/sdi.12639.
- [5] Menge TJ, Koethe JR, Jenkins CA, Wright PW, Shinar AA, Miller GG, et al. Acute kidney injury after placement of an antibiotic-impregnated cement spacer during revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 1221-1227. e1-2. doi: 10.1016/j.arth.2011.12.005.
- [6] van Raaij TM, Visser LE, Vulto AG, Verhaar JAN. Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002; 17: 948-950.
- [7] Geller JA, Cunn G, Herschmiller T, Murtaugh T, Chen A. Acute kidney injury after first-stage joint revision for infection; risk factors and the impact of antibiotic dosing. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 3120-3125. doi: 10.1016/j.arth.2017.04.054.
- [8] James A, Larson T. Acute renal failure after high-dose antibiotic bone cement: case report and review of the literature. *Ren Fail* 2015; 37: 1061-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1052949.
- [9] Aeng ESY, Shalansky KF, Lau TTY, Zalunardo N, Li G, Bowie WR, et al. Acute kidney injury with tobramycin-impregnated bone cement spacers in prosthetic joint infections. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 1207-1213. doi: 10.1177/1060028015600176.
- [10] Patrick BN, Rivey MP, Allington DR. Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2037-2042. doi: 10.1345/aph.1H173.
- [11] Berliner ZP, Mo AZ, Porter DA, Grossman JM, Hepinstall MS, Cooper HJ, et al. In-hospital acute kidney injury after TKA revision with placement of an antibiotic cement spacer. *J Arthroplasty*. 2018; 33: S209-S212. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.050.
- [12] Roman C, Slama T. Acute renal failure related to implanted antibiotic impregnated cement joint spacer. *Infect Dis Clin Pract*. 2015; e15-e16. doi: http://dx.doi.org/10.1097/IPC.0000000000000231.
- [13] Case series: acute kidney injury after placement of antibiotic-impregnated cement spacers during treatment for prosthetic joint infections. <https://kundoc.com/pdf-case-series-acute-kidney-injury-after-placement-of-antibiotic-impregnated-cement.html>. Accessed July 16, 2018.
- [14] Song EK, Seon JK, Jeong MS. Delayed-type hypersensitivity reaction to piperacillin/tazobactam in a patient with an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 1596-1599. doi: 10.1302/0301-620X.92B11.24827.
- [15] Williams B, Hanson A, Sha B. Diffuse desquamating rash following exposure to vancomycin-impregnated bone cement. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 1061-1065. doi: 10.1177/1060028014259547.

Michael J. Petrie, John O'Byrne, Kier Blevins, Ian Stockley

问题 6：放置引流会降低 ALCS 的效果吗？

建议：现有文献表明放置引流不会降低 ALCS 的总体效果。

证据等级：中等。

代表投票：同意：85%；反对：10%；弃权：5%。绝对多数，强烈共识。

阐释

近期文献表明,初次 TJA 术后使用闭式负压引流(closed suction drainage, CSD)没有带来其固有的益处^[1-3]。此外,这其中的许多研究得出结论,在初次 TJA 中应用 CSD 花费多,还可能影响早期的功能效果^[4]。然而,CSD 在翻修 TJA 中的效用还没有结论。与初次 TJA 不同,翻修 TJA 因为其手术本身的复杂性,失血量较多,容易出现切口并发症和血肿形成^[5]。在翻修 TJA 中使用 CSD 的潜在价值基于相信减少血肿形成的堵塞效应可能会促进切口愈合和获得更好的功能效果。一项随机的前瞻性研究对放置 CSD 和不放 CSD 的无菌性松动翻修患者进行了比较,结果表明两组患者在满意度、疼痛程度和早期功能效果方面没有显著差异^[6]。但是,关于 CSD 在翻修 TJA 后 PJI 中发挥着什么作用,以及放置含抗生素的骨水泥占位器后是否应该用 CSD,这些还存在许多争议。

关于 CSD 对植入骨水泥占位器后局部抗生素浓度的影响,还没有充分研究。2006 年, Hsieh 等报道了 46 例行二期髌关节翻修术的患者,引流放置 7 天,并用来检测第 1 天到第 7 天的抗生素浓度(万古霉素)^[7]。一项研究对一期翻修术后平均 107 天的血清抗生素浓度和受累关节内的抗生素浓度进行比较。尽管放置了引流,发现在大量洗脱情况下局部抗生素的浓度仍高于 MIC。随后在 2009 年, Hsieh 等又评估了 42 例在 THA 后感染放置含庆大霉素占位器患者的引流液,他们得出结论,引流液中的抗生素浓度仍然在临床有效水平^[8]。

2009 年, Anagnostakos 等报道了 28 例 THA 术后感染的患者, 17 例使用髌关节占位器, 11 例植入了珠链。放置引流直到全天量少于 50 mL, 同时检测万古霉素和庆大霉素的局部浓度。研究显示在放置引流后, 珠链比占位器的洗脱率更高^[9]。这可能是因为珠链作为抗生素洗脱的载体增加了表面积。此外, Regis 等对 7 例 THA 术后感染的患者进行了检查。引流放置了 24 小时, 并分别在 1 小时和 24 小时留取部分引流液。将引流液抗葡萄球菌属的抗生素浓度和抗菌滴度进行分析。在 1 小时和 24 小时万古霉素和庆大霉素的浓度都有杀菌效应, 这表明引流没有降低洗脱功效^[10]。与之相似, Balato 等在一项前瞻性研究中纳入了 18 例行二期翻修放置引流 48 小时的患者(其中髌 10 例, 膝 8 例)。在全程 48 小时的 15 个时间点收集标本, 抗生素浓度在 1 小时最高, 48 小时最低。然而在 48 小时抗生素的浓度仍有杀菌效应, 这支持放置引流后洗脱是有效的^[11]。

此外, Bertazzoni 等报道了与上述相似的结果。他们对 12 例包含髌、膝关节感染翻修放置含万古霉素和庆大霉素的占位器患者的引流液进行术后 24 小时的检测^[12], 结果显示: 庆大霉素和万古霉素的浓度是有杀菌作用的, 并发挥着强力的抑制 MRSA 和凝固酶阴性葡萄球菌属的作用。这表明引流的放置没有降低抗生素占位器的洗脱

率。另一项 Isiklar 等对只含万古霉素占位器的研究报道了相似的结果^[13]。Kelm 等进行了一项新型的研究(同时应用体内和体外分析)对 10 例 THA 后感染患者的占位器进行检测^[14]。起初植入占位器, 并在 7 天内每 24 小时留取评估引流液。在平均 9 周时取出占位器, 并检测剩余的抗生素浓度。结果显示即使放置了长达 7 天的引流, 取出的占位器仍有足够的抗生素浓度来抑制细菌生长。与之不同, 在进一步的动物模型研究中, 引流可以放置更长的时间, 在 7 周时仍可以检测到抗生素释放^[15]。

上述研究表明, 放置引流并不会降低从占位器上洗脱下来的抗生素的最小杀菌效应。目前没有证据支持引流会增加再感染风险的观点。然而, 在一项 82 例患者行二期翻修的回顾性研究中, Jung 等表明较多的引流量是延长放置引流的独立危险因素, 这同时也间接成为切口感染的重要预测指标^[16]。

总之, 尽管负压引流会带走关节液并同时带走其中的抗生素, 但这可能仅是抗生素总洗脱量的一部分。一旦引流去除后, 占位器洗脱的抗生素水平会如以上研究所检测的那样, 继续在局部保持有效的水平。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Erne F, Wetzel S, Wülker N, Gesicki M, Hofmann UK. Closed suction drainage after primary total knee arthroplasty: a prospective randomized trial. *J Knee Surg.* 2018. doi: 10.1055/s-0037-1615297.
- [2] Yin D, Delisle J, Banica A, Senay A, Ranger P, Laflamme GY, et al. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017; 103: 583-589. doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.002.
- [3] Sharma GM, Palekar G, Tanna DD. Use of closed suction drain after primary total knee arthroplasty — an overrated practice. *SICOT J.* 2016; 2: 39. doi: 10.1051/sicotj/2016034.
- [4] Wang D, Xu J, Zeng WN, Zhou K, Xie TH, Chen Z, et al. Closed suction drainage is not associated with faster recovery after total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study of 80 patients. *Orthop Surg.* 2016; 8: 226-233. doi: 10.1111/os.12247.
- [5] Barrack RL, Hoffman GJ, Tejero WV, Carpenter LJ. Surgeon work input and risk in primary versus revision total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1995; 10: 281-286.
- [6] Fichman SG, Mäkinen TJ, Lozano B, Rahman WA, Safir O, Gross AE, et al. Closed suction drainage has no benefits in revision total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Int Orthop.* 2016; 40: 453-457. doi: 10.1007/s00264-015-2960-y.
- [7] Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SWN, Shih C-H. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res.* 2006; 24: 1615-1621. doi: 10.1002/jor.20214.
- [8] Hsieh PH, Huang KC, Tai CL. Liquid gentamicin in bone cement spacers: in vivo antibiotic release and systemic safety in two-stage revision of infected hip arthroplasty. *J Trauma.* 2009; 66: 804-808. doi: 10.1097/TA.0b013e31818896cc.
- [9] Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop.* 2009; 80: 193-197. doi: 10.3109/17453670902884700.
- [10] Regis D, Sandri A, Samaila E, Benini A, Bondi M, Magnan B. Release of gentamicin and vancomycin from preformed spacers in infected total hip arthroplasties: measurement of concentrations and inhibitory activity in patients' drainage fluids and serum. *ScientificWorldJournal.* 2013; 2013: 752184.
- [11] Balato G, Ascione T, Rosa D, Pagliano G, Moretti B, et al. Release of gentamicin from cement spacers in two-stage procedures for hip and knee prosthetic infection: an in vivo pharmacokinetic study with clinical followup. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015; 29: 63-72.
- [12] Bertazzoni Minelli E, Benini A, Samaila E, Bondi M, Magnan B. Antimicrobial activity of gentamicin and vancomycin combination in joint fluids after antibiotic-loaded cement spacer implantation in two-stage revision surgery. *J Chemother.* 2015; 27: 17-24. doi:

- 10.1179/1973947813Y.0000000157.
- [13] Isiklar ZU, Demirörs H, Akpınar S, Tandogan RN, Alparlan M. Two-stage treatment of chronic staphylococcal orthopaedic implant-related infections using vancomycin impregnated PMMA spacer and rifampin containing antibiotic protocol. *Bull Hosp Jt Dis.* 1999; 58: 79-85.
- [14] Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, Anagnostakos K. In vivo and In vitro studies of antibiotic release from and bacterial growth inhibition by antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate hip spacers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 332-335. doi: 10.1128/AAC.50.1.332-335.2006.
- [15] W Chapman M, K Hadley W. The effect of polymethylmethacrylate and antibiotic combinations on bacterial viability. An in vitro and preliminary in vivo study. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58: 76-81. doi: 10.2106/00004623-197658010-00014.
- [16] Jung J, Schmid NV, Kelm J, Schmitt E, Anagnostakos K. Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint infections. *Int J Med Sci.* 2009; 6: 265-273.

Samuel Wellman, Biagio Moretti, Lluís Font-Vizcarra, Andrew Battenberg

问题 7: 在一期取出假体后将感染假体高压灭菌并重新利用制作占位器有作用吗?

建议: 多项研究表明,在膝关节一期取出假体后高压灭菌重新利用的假体并不影响现有感染的根治。虽然是一种可行的方案,但存在高压灭菌再使用假体的法律问题,并且这些假体高压灭菌的标准也不明确。当出于经济考虑或者没有合适的动态占位器可用时,一期取出假体后高压灭菌并重新利用可能是合适的,尤其是对于膝关节来说。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 82%;反对: 12%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在文献中报道了许多种类的抗生素占位器。它们为之后的再置换维持一定的关节间隙,同时骨水泥占位器在局部释放大剂量的抗生素。占位器有静态和动态之分。动态占位器在治疗期间允许髌、膝关节进行活动,在髌关节中保持下肢长度同时至少还可以部分负重。动态髌、膝关节占位器可以用新的假体、骨水泥模具或者使用高压灭菌的假体匹配新的胫骨衬垫或髌臼内衬来制备。文献中关于静态和动态膝关节占位器的报道是混合的,但有一些证据支持使用动态占位器的最终活动度要更好^[1]。

Hofmann 等首次报道在膝关节 PJI 中重新利用高压灭菌的股骨假体 (autoclaved femoral component, AC-FC) 制作占位器^[2]。随后一些研究的临床数据均支持重新利用 AC-FC (表 2-5-9),但这些研究的证据等级多为 III 级和 IV 级,并且相关支持不充足。Hofmann 等报道了使用 AC-FC 2~12 年的经验,结果显示 50 例患者中有 44 例 (88%) 成功进行二期翻修并且末次随访时无再发感染^[2]。Lee 等报道了 20 例使用 AC-FC 关节占位器的患者,有 19 例治疗成功^[3]。Anderson 等报道了连续 25 例用

AC-FC 占位器治疗的膝关节感染患者,失败率为 4%,并且患者在末次随访时有很好的活动度和膝关节评分^[4]。Emerson 等比较了 1995 年前使用静态骨水泥占位器治疗的患者,以及 1995 年后使用 AC-FC 动态占位器治疗的患者^[5],在末次随访,使用 AC-FC 的患者的平均活动度明显更好 (107.8° vs. 93.7°),然而两组的再感染率无统计学差异: AC-FC 组为 9%,静态占位器组为 7.6%。Chen 等报道 18 例患者,其中 10 例使用 AC-FC 占位器,8 例使用静态骨水泥占位器^[6]。与 Emerson 等结果相似,他们报道 AC-FC 组的最终平均活动度 (94.5°) 要高于静态骨水泥占位器组 (74.3°),但再感染率方面没有统计学差异。Jämsen 等回顾性研究 34 例膝关节感染患者: 24 例使用 AC-FC 占位器,10 例使用模具制作的骨水泥占位器^[7],结果显示使用 AC-FC 占位器的患者功能评分相对稍好一些,并且不增加再感染的风险。Kalore 等回顾性比较 53 例膝关节感染患者,3 组分别为 AC-FC 组、新股骨假体和聚乙烯衬垫组及模具制作的骨水泥占位器组^[8]。感染控制率分别为 66%、87.5%、63%,在这个相对较小的样本量中未发现差异具有统计学意义。重要的是,AC-FC 组的花费平均为 932 美金,相比之下,其他两组约为 3 500 美金。

表 2-5-9 临床研究的总结

研究	膝关节例数	高压灭菌方法	股骨部件类型	胫骨衬垫类型	平均随访时间 (范围)	再感染率
Emerson (2002) ^[5]	48 例膝 实验组 (AC 占位器): 26 例 对照组 (静态占位器): 22 例	AC-FC (具体不详)	金属对聚乙烯骨水泥占位器	新的聚乙烯衬垫	实验组: 3.8 年 (2.6~6.4 年) 对照组: 7.5 年 (2.8~12.7 年)	实验组: 2/26 (7.7%) 对照组: 2/22 (9%)
Cuckler (2005) ^[14]	44 例膝	FC 和聚乙烯衬垫高压灭菌 10 分钟	金属对聚乙烯骨水泥占位器	高压灭菌的聚乙烯衬垫	5.4 年 (2~10 年)	1/44 (2.27%)

(续表)

研究	膝关节例数	高压灭菌方法	股骨部件类型	胫骨衬垫类型	平均随访时间 (范围)	再感染率
Hofmann (2005) ^[2]	50 例膝	AC - FC (具体不详)	金属对聚乙烯骨水泥占位器	新的聚乙烯衬垫	73 个月 (24~150 个月)	6/50 (12%)
Huang (2006) ^[15]	19 名患者 (21 例膝)	FC 和聚乙烯衬垫高压灭菌(具体不详)	金属对聚乙烯骨水泥占位器	高压灭菌的聚乙烯衬垫	52.5 个月 (30~102 个月)	1/21 (4.76%)
Jämsen (2006) ^[7]	32 例膝 实验组(AC 占位器): 22 例 对照组(静态占位器): 8 例	FC 和聚乙烯衬垫高压灭菌(具体不详)	金属对聚乙烯骨水泥占位器	高压灭菌的聚乙烯衬垫	实验组: 25 个月 (2~68 个月) 对照组: 49 个月 (2~86 个月)	实验组: 2/22 (9%) 对照组: 2/8 (25%)
Pietsch (2006) ^[16]	33 例膝	FC 和聚乙烯衬垫高压灭菌(具体不详)	金属对聚乙烯骨水泥占位器	高压灭菌的聚乙烯衬垫	28 个月 (12~48 个月)	3/33 (9%)
Anderson (2009) ^[4]	25 例膝	NA	金属对聚乙烯骨水泥占位器	新的聚乙烯衬垫	54 个月 (24~108 个月)	1/25 (4%)
Kalore (2012) ^[8]	53 例膝 实验组(AC 占位器): 15 例 新的 FC 和聚乙烯衬垫(NFC): 16 例 骨水泥对骨水泥(SMCs): 22 例	FC 用聚乙烯酮碘擦洗,然后高压灭菌(具体不详)	金属对骨水泥占位器	—	39 个月 实验组: 73 个月(37~105 个月) NFC: 19 个月(12~32 个月) SMC: 32 个月(14~56 个月)	实验组: 2/15(13.3%) NFC: 1/16(6.25%) SMC: 2/22 (9%)
Kim (2013) ^[17]	20 例膝	FC 在 137℃ 下 高压灭菌 7 分钟	金属对聚乙烯骨水泥占位器	新的聚乙烯衬垫	22.3 个月 (14~60 个月)	2/20 (10%)
Lee (2015) ^[3]	19 例膝	FC 在 132℃ 下 高压灭菌 30 分钟	金属对骨水泥占位器	—	29 个月 (24~49 个月)	1/20 (5%)
Chen (2016) ^[6]	18 例膝 实验组(AC 占位器): 10 例 对照组(静态占位器): 8 例	FC 在 137℃ 下 高压灭菌 7 分钟	实验组: 金属对骨水泥占位器 对照组: 静态占位器	—	实验组: 32 个月(24~46 个月) 对照组: 40.8 个月 (25~56 个月)	实验组: 2/10 (20%) 对照组: 1/8 (15%)

据我们所知,只有一项研究在一期取假体后重新利用了原髌关节假体。Etienne 等首先报道了这项技术:重新置入高压灭菌的股骨柄或置入一个便宜的股骨柄并配以新的内衬^[9]。他们报道的 32 例患者中,有 31 例获得了很好的疗效;然而,文章中并没有提供接受消毒股骨柄的患者人数和高压灭菌的操作细节等信息。

高压灭菌的假体最终是否为无菌状态还是有疑问的,因为很少有研究直接检测这一技术。Lyons 等对 6 例取出的股骨假体在 121℃ 下高压灭菌,并分别在灭菌前和灭菌 45 分钟后用拭子蘸取培养^[10]。高压灭菌可以杀死绝大多数浮游生物和以生物膜形式黏附在光滑钴铬金属表面的多种细菌种属。给 6 个无菌的假体注射多种微生物,再重复以上试验;结果显示高压灭菌后还是没有微生物生长。此外,对注射后的样本进行电子显微镜分析,发现在

高压灭菌后假体上的生物膜明显减少。然而,这项研究的生物膜形成相对不成熟(只生长了 24 小时),而体内假体表面的生物膜成熟,一般生长期即使不是 1 个月,也需要数天。Leary 等报道,在 121℃ 下高压灭菌 30 分钟不能清除钴铬表面的金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌生物膜,但是如果先用 4% 的葡萄糖酸氯己定刷洗,可以成功地清除所有生物膜^[11]。此外,在近期的一项研究中,Williams 等评估了不同温度下快速高压灭菌和不同时长下高压灭菌的效果,灭菌清除目标是成熟了 8 天的单细菌和混合细菌生物膜^[12]。虽然 132℃ 下 10 分钟的高压灭菌使得所有的生物膜失去活性,但所研究的钛金属材料上却会有残留的生物膜。残留的失活生物膜的临床意义现在还不明确,尤其这种情况要是从钛金属材料转移到用于制备 AC - FC 占位器的钴铬金属上,那后果就不好说了。如 Leary 等所示,用 4% 的

葡萄糖酸氯己定来擦洗,可能会解决这一潜在问题^[11]。

在这一领域的所有病例系列样本量都较小,且易于犯Ⅱ类错误;然而,将相关的临床文献视为整体,它们一致地表明,不同的方案包括 AC-FC 的使用,可达到大致相当的感染根治率。此外,Lyons 等进行的实验室研究表明,高压灭菌在微生物水平和显微镜水平的功效^[10],同时还说明在高压灭菌前使用氯己定擦洗可以进一步消除潜在的失活生物膜残留^[11]。虽然现有关于 AC-FC 的临床证据和成本效用使其成为一项吸引人的治疗方案,但许多医院限制高压灭菌消毒后的髌、膝关节假体再次置入。考虑到医疗、法律和经济因素、CDC、AORN、健康护理机构、器械公司和医疗咨询团队都对暂时重新利用高压消毒取出假体表示迟疑^[10]。2016 年,由退伍军人事务部发布的指令表明,非生物的移植设备不能进行快速高压灭菌消毒,只有应急的时候才能这样使用^[13]。在这些限制条件下,AC-FC 技术可能大多用于没有合适的动态占位器组件或经济条件较差等情况。将来的研究需要在更大样本的患者人群中,将消毒措施和占位器技术标准化,进行更深层次的研究。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 1594-1599. doi: 10.2106/JBJS.L.01461.
- [2] Hofmann AA, Goldberg T, Tanner AM, Kurtin SM. Treatment of infected total knee arthroplasty using an articulating spacer: 2- to 12-year experience. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 125-131.
- [3] Lee BJ, Kyung HS, Yoon SD. Two-stage revision for infected total knee arthroplasty: based on autoclaving the recycled femoral component and intraoperative molding using antibiotic-impregnated

- cement on the tibial side. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 7: 310-317. doi: 10.4055/cios.2015.7.3.310.
- [4] Anderson JA, Sculco PK, Heitkemper S, Mayman DJ, Bostrom MP, Sculco TP. An articulating spacer to treat and mobilize patients with infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2009; 24: 631-635. doi: 10.1016/j.arth.2008.04.003.
- [5] Emerson RH, Muncie M, Tarbox TR, Higgins LL. Comparison of a static with a mobile spacer in total knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 132-138.
- [6] Chen YP, Wu CC, Ho WP. Autoclaved metal-on-cement spacer versus static spacer in two-stage revision in periprosthetic knee infection. *Indian J Orthop.* 2016; 50: 146-153. doi: 10.4103/0019-5413.177587.
- [7] Jämsen E, Sheng P, Halonen P, Lehto MUK, Moilanen T, Pajamäki J, et al. Spacer prostheses in two-stage revision of infected knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2006; 30: 257-261. doi: 10.1007/s00264-006-0102-2.
- [8] Kalore NV, Maheshwari A, Sharma A, Cheng E, Gioe TJ. Is there a preferred articulating spacer technique for infected knee arthroplasty? A preliminary study. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 228-235. doi: 10.1007/s11999-011-2037-1.
- [9] Etienne G, Waldman B, Rajadhyaksha AD, Ragland PS, Mont MA. Use of a functional temporary prosthesis in a two-stage approach to infection at the site of a total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A Suppl 4: 94-96.
- [10] Lyons ST, Wright CA, Krute CN, Rivera FE, Carroll RK, Shaw LN. Confirming sterility of an autoclaved infected femoral component for use in an articulated antibiotic knee spacer: pilot study. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 245-249. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.068.
- [11] Leary JT, Werger MM, Broach WH, Shaw LN, Santoni BG, Bernasek TL, et al. Complete eradication of biofilm from orthopedic materials. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2513-2518. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.050.
- [12] Williams DL, Taylor NB, Epperson RT, Rothberg DL. Flash autoclave settings may influence eradication but not presence of well-established biofilms on orthopaedic implant material. *J Orthop Res.* 2018; 36: 1543-1550. doi: 10.1002/jor.23764.
- [13] Department of Veterans Affairs. Veterans Health Administration. VHA Directive; Sterile Processing Services. 2016. https://va.gov/vhapublications/ViewPublication.asp?pub_ID=3186.
- [14] Cuckler JM. The infected total knee: management options. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 33-36.
- [15] Huang HT, Su JY, Chen SK. The results of articulating spacer technique for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 1163-1168. doi: 10.1016/j.arth.2006.01.028.
- [16] Pietsch M, Hofmann S, Wenisch C. Treatment of deep infection of total knee arthroplasty using a two-stage procedure. *Oper Orthop Traumatol.* 2006; 18: 66-87. doi: 10.1007/s00064-006-1163-5.
- [17] Kim YS, Bae KC, Cho CH, Lee KJ, Sohn ES, Kim BS. Two-stage revision using a modified articulating spacer in infected total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2013; 25: 180-185. doi: 10.5792/ksrr.2013.25.4.180.

Pedro Barreira, Daniel Berry

问题 8: 脱位的关节型抗生素占位器有必要对其重置或复位吗?

建议: 除非出现占位器压迫皮肤有坏死/溃疡的可能、导致重要软组织或骨的进展性的严重缺失、神经血管受压或明显的疼痛和残疾等情况,脱位或断裂的 ALCS 可以安全地留存到行二期置换术时。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 89%;反对: 8%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

ALCS 在一期取出假体后放置,是二期翻修术的一部分。使用占位器的原理是获得局部抗生素的释放,同时处理取出假体后留下的死腔。占位器还有利于之后二期置换术的关节暴露,根据它们的外形构造,可能改善一期假体取出后间隔期的关节功能。占位器有静态和关节型之分。使用占位器可能会出现很多与占位器种类有关的问题(表 2-5-10)。

膝关节

在 Struelens 等研究中,57% 的膝关节患者出现了与关节型占位器相关的问题^[1]。其中,45% 是小问题,如占位器倾斜和侧方移位。在他们的研究中,12% 的占位器有脱位、断裂或半脱位。占位器半脱位或脱位的可能原因是软组织张力不足和(或)占位器位置不当。此外,预成型的关节型占位器通常受型号的限制,且形态不足以提供固有的稳定性。关节型占位器的稳定和主要依赖关节周

表 2-5-10 髌、膝关节 ALCS 并发症的文献汇总

主要作者	年份	n	年龄(岁)	男/女	BMI	[1期~2期](天)	随访(月)	并发症	处 理
Lau	2016	72 例膝	70.2± 1.8	45/26	32.4± 6.4	128.2± 80.8	44.9± 29.8		如果关节型占位器出现了半脱位,行二期置换术时需要备上膝关限制性翻修假体和加强块
Faschingbauer	2015	133 例膝	70.1± 9.9	69/64				胫骨骨折/裂缝(9例,6.8%) 股骨骨折/裂缝(3例,2.3%) 占位器断裂(1例,0.8%) 髌骨半脱位(1例,0.8%)	文章中未提及
Faschingbauer	2014	138 例髌	69.3± 10.5					占位器断裂(12例,8.7%) 50%的占位器断裂维持在稳定状态。另外50%行占位器重置 假体周围股骨骨折(1例,0.7%) 手术治疗 占位器断裂伴脱位(1例,0.7%) 文章中未提及	脱位(12例,8.7%) 12例占位器脱位中有4例实行闭合复位并保持稳定;其余都进行了占位器重置
Jung	2009	88 例髌	70	43/39		90	54	脱位(15例,17%) 占位器断裂(9例,10.2%) 假体周围股骨骨折(12例,13.6%)	12名患者保守治疗:复位并用髌关节支具制动 其余的患者:1例(合并占位器脱位和断裂)占位器更换,2例(反反复占位器脱位保守治疗无效)占位器取出 7例(占位器柄的远端)无症状。其余2例(占位器颈部断裂)更换占位器 4例股骨裂缝保守治疗;5例在一期术中占位器联合抗生素包裹的髓内钉固定;1例(小转子撕脱)钢丝环扎固定;1例占位器柄以远骨折,植入抗生素包被的股骨柄并安放一个骨水泥占位器的头

围的软组织张力,而这些病例的软组织往往会有一定程度的损伤。

占位器的不稳不能都归咎于软组织。即使术中恢复了合适的张力,随着进一步的骨丢失,使得占位器松动下沉,也会导致不稳和脱位。Lau等报道占位器在矢状位发生半脱位与胫骨侧的骨缺损有关^[2]。相似的发现:冠状面上的脱位与股骨侧更大的骨缺损有关,但是结果目前没有统计学差异。Lanting等^[3]发现膝关节半脱位,即在矢状面上的位置超过均值一个标准差,这样的患者通常早期和中期的膝关节评分更低,但在其他的SF-12评分、WOMAC评分中却没有显著统计学差异。此外冠状位的半脱位对以上评分无影响。

髌关节

很少有对于髌关节占位器并发症的报道。Jung等^[4]进行的一项研究报道了髌关节占位器并发症发生率为40.8%(17%脱位,10.2%占位器断裂,13.6%股骨骨折)。

这些结果并没有被Faschingbauer等^[5]的结果所证实,他们报道的机械性并发症发生率为19.6%(8.7%占位器断裂,8.7%脱位,0.7%股骨骨折,0.7%突入骨盆,0.7%占位器断裂伴脱位)。据Faschingbauer等研究结果显示,50%占位器断裂的患者无症状(占位器断裂出现在柄的部位)且占位器稳定,而其他50%进行了占位器的重置。研究中1名患者出现了股骨近端骨折(0.7%),通过手术进行治疗。12例脱位中,4例成功进行了闭合复位,且占位器稳定。其他占位器脱位的患者随后进行了占位器的重置。这些研究并未对占位器重置和未重置患者之间的功能、发病率及相关并发症进行比较。

(孙菁阳/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Struelens B, Claes S, Bellemans J. Spacer-related problems in two-stage revision knee arthroplasty. Acta Orthop Belg. 2013; 79: 422-426.
- [2] Lau AC, Howard JL, Macdonald SJ, Teeter MG, Lanting BA. The effect of subluxation of articulating antibiotic spacers on bone defects and degree of constraint in revision knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2016; 31: 199-203.

- [3] Lanting BA, Lau A, Teeter MG, Howard JL. Outcome following subluxation of mobile articulating spacers in two-stage revision total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017; 137: 3753-80.
- [4] Jung J, Schmid NV, Kelm J, Schmitt E, Anagnostakos K. Complications after spacer implantation in the treatment of hip joint

infections. *Int J Med Sci.* 2009; 6: 265-273.

- [5] Faschingbauer M, Reichel H, Bieger R, Kappe T. Mechanical complications with one hundred and thirty eight (antibiotic-laden) cement spacers in the treatment of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2015; 39: 989-994.

5.5 二期翻修

Arash Aalirezaie, Job Diego Velázquez Moreno, Dirk-Jan Moojen

问题 1: 何时是髌、膝关节二期翻修术假体再植入的最佳时机?

建议: 髌、膝关节二期翻修时假体再植入的最佳时机目前尚未确定,当治疗团队认为感染已得到控制时可以考虑进行假体再植入。

证据等级: 中等。

投票: 同意: 93%; 反对: 4%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

PJI 二期翻修从取出假体至再植入何时最佳, 目前尚无确切的证据来确定, 大量研究报道了再植入前的间隔时间, 短到数周、数月, 长达数年^[1-11]。既往文献关于 PJI 二期翻修治疗成功/失败有各种不同的定义, 而且也发现了许多影响再植入时机的不同变量。由于这种异质性的存在, 因此目前无上述问题的答案。文献报道的二期翻修治疗成功率为 70%~100%, 且与占位器间隔期无直接相关性^[1,2,6,7,9,11]。

大量研究报道了再植入的时机以及其对治疗成功/失败的影响。Haddad 等报道间隔期缩短至 3 周也没有增加再感染的发生率^[5]。Sabry 等研究了一组 314 例感染 TKA 患者二期翻修的结局, 平均的间隔期为 103 天(2~470 天), 他们发现关节旷置和再植入间隔期的延长与感染复发率增高有关^[7]。Kubista 等的研究也发现了较长的间隔期与 PJI 复发率增加有关^[8]。相反, Babis 等报道了一组多数为多重耐药菌 PJI 患者的二期翻修结果, 他们将间隔期延长至 9 个月(8~12 个月), 并获得了 100% 的治疗成功率^[9]。

目前的流行看法是延迟二期植入或再植入时间可提高治疗成功率。然而, 这个观点缺乏有力证据, 而且可能引起一些不必要的间隔期延长以及相关并发症发生。最近, Aali-Rezaie 等^[10]进行了一项二期翻修患者的大样本回顾性研究, 结果显示再植入时机与治疗失败之间没有明确的关系。而且, 他们还发现延迟假体再植入并没有提高二期翻修的治疗成功率。此外, Vielgut 等在一项 76 例髌 PJI 二期翻修研究中发现, 再植入间隔期 4~11 周的患者比小于 4 周和大于 11 周的患者治疗成功率更高^[6]。

大部分医生倾向于依据临床的综合评估决策再植入的最佳时机, 包括抗生素治疗一段时间以后切口完全愈合、疼痛消失以及血清学指标的下降趋势^[11]。许多研究建议假体再植入前应进行全面的实验室检查, 指标和临床症状均正常后再手术, 以确保感染在术前已控制。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Lange J, Troelsen A, Søballe K. Chronic periprosthetic hip joint infection. A retrospective, observational study on the treatment strategy and prognosis in 130 non-selected patients. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0163457. doi: 10.1371/journal.pone.0163457.
- [2] Sakellariou VI, Poultsides LA, Vasilakakos T, Sculco P, Ma Y, Sculco TP. Risk factors for recurrence of periprosthetic knee infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1618-1622. doi: 10.1016/j.arth.2015.04.005.
- [3] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3049-3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [4] Wimmer MD, Randau TM, Petersdorf S, Pagenstert GI, Weibkopf M, Wirtz DC, et al. Evaluation of an interdisciplinary therapy algorithm in patients with prosthetic joint infections. *Int Orthop.* 2013; 37: 2271-2278. doi: 10.1007/s00264-013-1995-1.
- [5] Haddad FS, Muirhead-Allwood SK, Manktelow ARJ, Bacarese-Hamilton I. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *BoneJoint J.* 2000; 82-B: 689-694.
- [6] Vielgut I, Sadoghi P, Wolf M, Holzer L, Leithner A, Schwantzer G, et al. Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibiotic-loaded cement spacers; when is the best time to perform the second stage? *Int Orthop.* 2015; 39: 1731-1736. doi: 10.1007/s00264-015-2751-5.
- [7] Sabry FY, Buller L, Ahmed S, Klika AK, Barsoum WK. Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 115-121. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.016.
- [8] Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012; 36: 65-71. doi: 10.1007/s00264-011-1267-x.
- [9] Babis GC, Sakellariou VI, Pantos PG, Sasalos GG, Stavropoulos NA. Two-stage revision protocol in multidrug resistant periprosthetic infection following total hip arthroplasty using a long interval between stages. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1602-1606.
- [10] Aalirezaie A, Goswami K, Shohat N, Tokarski A, White A, Parvizi J. Time to reimplantation: waiting longer confers no added benefit. *J Arthroplasty.* 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.073.

[11] Triantafyllopoulos GK, Memtsoudis SG, Zhang W, Ma Y, Sculco TP, Poultsides LA. Periprosthetic infection recurrence after 2-stage

exchange arthroplasty: failure or fate? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 526-351. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.002.

Douglas Dennis, Thiago Busato, Michael Kelly, Yair D. Kissin

问题 2: PJI 患者进行关节旷置时,保留稳定的骨水泥鞘以做后续使用是否安全?

建议: 彻底清创并取出所有异物(包括骨水泥)应该是 PJI 治疗时关节翻修旷置术的重要步骤。但有少量的资料提示,在严格控制的条件下,可通过仔细清创操作,在股骨侧保留稳定的骨水泥鞘做后续使用,以尽可能减少股骨破坏。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 63%;反对: 29%;弃权: 8%。绝对多数,弱共识。

阐释

在过去,PJI 关节旷置需要取出所有异物,包括骨水泥,因为这些异物可能是生物膜形成和感染持续存在的病灶来源^[1-5]。然而,骨水泥鞘的取出增加了手术时间,且导致骨量丢失和骨折,引起并发症增加。“in-cement”翻修技术在无菌性松动中的应用是有价值的,且文献中已有详细的描述。该技术避免了骨水泥取出这一艰难痛苦的工作,因此也避免了骨水泥取出相关并发症的发生^[6-10]。PJI 关节旷置时保留未受损的骨水泥鞘可以避免骨水泥取出的相关并发症,也可能使假体再植入时手术变得简单些。

一些体外试验已经证实了 PJI 二期翻修时保留骨水泥存在问题。Kendall 等研究了液体培养基中 ALBC 表面上葡萄球菌的生长情况,尽管肉汤培养基通过骨水泥碎片抗菌了 96 小时,但是仍然可以在骨水泥碎片上发现有微生物生长。因此,即使是含抗生素的骨水泥似乎也可发生细菌定植,并持续生长^[11]。Mariconda 等证实了术前穿刺关节液培养阴性患者,将取出的占位器进行超声震荡,震荡液培养阳性,这也佐证了在 ALBC 表面有生物膜形成^[12]。Tunney 和 Minelli 等认为 ALBC 表面可产生生物膜,且取决于菌种以及抗生素的类型和剂量^[13,14]。虽然 Griffinet 等在植入体内的骨水泥占位器表面未发现生物膜形成,Ma 等证实了二期手术时骨水泥占位器的细菌污染率达 30.7%^[15,16]。这些实验室资料也应该引起大家对 PJI 患者二期翻修时骨水泥保留的关注,即使是含有抗生素的骨水泥。

这方面的临床资料非常有限,只有 2 个病例系列研究针对这个具体问题,均是涉及 THA 术后 PJI 翻修中保留稳定的骨水泥鞘。Morley 等报道了 15 例 THA 术后 PJI 行二期翻修时保留了原来的骨水泥鞘,结果 15 例患者中有 14 例患者感染控制^[17]。作者纳入患者的筛选标准非常严格,其入排标准有:稳定的骨水泥鞘、先前使用含有抗生素的骨水泥,而且术中仔细打磨骨水泥鞘以便生物膜去除,而抗生素释放是手术成功的关键。然而,Leijtens 等报道的另外一个相似研究中只有 2/10 的成功率(平均随访

26 个月)^[18]。但是必须注意的是,该研究未提及骨水泥鞘中是否含有抗生素。

只有一个证据等级为 IV 级的研究报道了 PJI 患者进行关节旷置时保留稳定的骨水泥鞘以做后续使用取得了良好的临床结果。尽管这项技术呈现出理论上的优势,然而目前文献报道仍然缺乏强有力的证据以支持其常规推广应用。未来研究的方向包括化学清创剂的使用,例如稀释的聚维酮碘、氯己定冲洗和(或)醋酸浸泡等,目前已有的一些证据认为其在某些情况下有助于清除微生物和生物膜^[19]。化学清创剂在清除保留骨水泥表面的固有细菌和生物膜方面的作用还没有报道,关于这个问题的答案还需要进一步的研究。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Cooper HJ, Della Valle CJ. The two-stage standard in revision total hip replacement. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 84-87. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32906.
- [2] Fitzgerald null. Infected total hip arthroplasty: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995; 3: 249-262.
- [3] Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange: it all began here. *Bone Joint J*. 2013; 95-B: 77-83. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32646.
- [4] Kini SG, Gabr A, Das R, Sukeik M, Haddad FS. Two-stage revision for periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J*. 2016; 10: 579-588. doi: 10.2174/1874325001610010579.
- [5] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 512-523.
- [6] Duncan WW, Hubble MJW, Howell JR, Whitehouse SL, Timperley AJ, Gie GA. Revision of the cemented femoral stem using a cement-in-cement technique: a five- to 15-year review. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 577-582. doi: 10.1302/0301-620X.91B5.21621.
- [7] Holt G, Hook S, Hubble M. Revision total hip arthroplasty: the femoral side using cemented implants. *Int Orthop*. 2011; 35: 267-273. doi: 10.1007/s00264-010-1167-5.
- [8] Lieberman JR, Moeckel BH, Evans BG, Salvati EA, Ranawat CS. Cement-within-cement revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1993; 75: 869-871.
- [9] Meek RMD, Garbus DS, Masri BA, Greidanus NV, Duncan CP. Intraoperative fracture of the femur in revision total hip arthroplasty with a diaphyseal fitting stem. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 480-485.
- [10] Quinlan JF, O'Shea K, Doyle F, Brady OH. In-cement technique for revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 730-733. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17037.
- [11] Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin Orthop Relat Res*. 1996; 273-280.
- [12] Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, et al. Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage

- revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 193. doi: 10.1186/1471-2474-14-193.
- [13] Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin. *Anaerobe.* 2011; 17: 380-383. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.013.
- [14] Tunney MM, Dunne N, Einarsson G, McDowell A, Kerr A, Patrick S. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis. *J Orthop Res.* 2007; 25: 2-10. doi: 10.1002/jor.20298.
- [15] Griffin JW, Guillot SJ, Redick JA, Browne JA. Removed antibiotic-impregnated cement spacers in two-stage revision joint arthroplasty do not show biofilm formation in vivo. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 1796-1799. doi: 10.1016/j.arth.2012.06.019.
- [16] Ma D, Shanks RMQ, Davis CM, Craft DW, Wood TK, Hamlin BR, et al. Viable bacteria persist on antibiotic spacers following two-stage revision for periprosthetic joint infection. *J Orthop Res.* 2018; 36: 452-458. doi: 10.1002/jor.23611.
- [17] Morley JR, Blake SM, Hubble MJW, Timperley AJ, Gie GA, Howell JR. Preservation of the original femoral cement mantle during the management of infected cemented total hip replacement by two-stage revision. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 322-327. doi: 10.1302/0301-620X.94B3.28256.
- [18] Leijtens B, Sadeghi N, Schreurs BW, Rijnen WH. Cement-within-cement revision of infected total hip replacement; disappointing results in 10 retrospective cases. *Hip Int.* 2016; 26: 67-72. doi: 10.5301/hipint.5000310.
- [19] Bjarnsholt T, Alhede M, Jensen PØ, Nielsen AK, Johansen HK, Homøe P, et al. Antibiofilm properties of acetic acid. *Adv Wound Care.* 2015; 4: 363-372. doi: 10.1089/wound.2014.0554.

Berend Willem Schreurs, Rudolf Poolman, Martijn Kuijpers, Ewout S. Veltman, Dirk Jan Moojen

问题 3: 术者是否应该尽可能地取出 PJI 患者陷入盆腔内或位于困难解剖位置的残余骨水泥?

建议: 术者应谨慎考虑、权衡从盆腔或困难解剖位置中取出骨水泥的潜在益处是否大于持续感染的潜在风险。

证据等级: 专家共识。

投票: 同意: 85%; 反对: 9%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

据报道, 初次关节置换术中骨水泥挤出的发生率为 25%^[1]。细菌可以在 PJI 患者体内的异物上形成生物膜^[2]。因此, 建议拟行关节旷置的 PJI 患者将所有的假体和异物均取出包括骨水泥, 然后进行彻底清创。至于残留在盆腔或困难解剖位置内的骨水泥是否是翻修术后持续感染的风险因素目前没有相关研究。

初次关节置换术中骨水泥挤出至盆腔或困难解剖位置内有可能发生神经(闭孔神经麻痹^[3,4]、股神经^[5]或坐骨神经受损^[6])、泌尿系(比如膀胱壁的异物^[7])或血管(压迫髂外静脉^[8])等并发症。取出这些挤出的骨水泥时, 因取出骨水泥必须的手术操作, 上述并发症的发生风险可能会更大。

多数医生想当然地认为感染关节内的异物可能存留感染微生物形成的生物膜。因此, 关节旷置和清创术中遗留异物, 理论上有可能导致生物膜和感染持续存在, 从而可能影响手术清创的成功率。实际上, 后一条理论从未在结论性研究中得到证实。众所周知, 从敏感的和(或)难以接触的解剖区域取出异物, 例如骨水泥, 需要更广泛的手术入路(例如剖腹手术取出挤出至盆腔内的骨水泥)或涉及脏器(膀胱、肠管)、血管(腔静脉或大静脉)或神经(坐骨神经或骶丛)等结构的手术操作。而对这些结构的手术操

作可能会威胁到患者的生命和(或)导致灾难性并发症。因此, 我们认为术者在处理 PJI 患者有骨水泥或其他异物挤压至敏感的和(或)难以接触的解剖区域时必须做出睿智的决定。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] d' Astorg H, Amzallag J, Poignard A, RoudotThoraval F, Allain J. Periacetabular cement extrusion in the course of total hip replacement; incidence and consequences. An analysis from 269 consecutive cemented total hips. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011; 97: 608-614. doi: 10.1016/j.otsr.2011.04.007.
- [2] Mirza YH, Tansy R, Sukeik M, Shaath M, Haddad FS. Biofilm and the role of antibiotics in the treatment of periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J.* 2016; 10: 636-645. doi: 10.2174/1874325001610010636.
- [3] Chou ACC, Mahadev A. The use of C-reactive protein as a guide for transitioning to oral antibiotics in pediatric osteoarticular infections. *J Pediatr Orthop.* 2016; 36: 173-177. doi: 10.1097/BPO.0000000000000427.
- [4] Siliski JM, Scott RD. Obturator-nerve palsy resulting from intrapelvic extrusion of cement during total hip replacement. Report of four cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1985; 67: 1225-1228.
- [5] Jerosch J. Femoral nerve palsy in hip replacement due to pelvic cement extrusion. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000; 120: 499-501.
- [6] Oleksak M, Edge AJ. Compression of the sciatic nerve by methylmethacrylate cement after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74: 729-730.
- [7] Nonomura M, Kanaoka T, Soeda A, Matsuo M. A case of a methylmethacrylate foreign body in the bladder wall. *Int J Urol.* 1994; 1: 278-280.
- [8] Middleton RG, Reilly DT, Jessop J. Occlusion of the external iliac vein by cement. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 346-347.

Mohammad Ghazavi, Jeffrey Lange, Mansour Abolghasemian, Paul Lichstein

问题 4: 假体再植入术中使用未经抗生素浸泡的同种异体骨处理骨缺损是否会增加 PJI/SSI 感染复发的风险?

建议: 目前尚无相关证据证明假体再植入术中使用未经抗生素浸泡的同种异体骨处理骨缺损会增加 PJI/SSI 感染复发

的风险。

证据等级: 有限。

投票: 同意: 88%; 反对: 9%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

利用 PubMed、Cochrane Library、SCOPUS 和 Google Scholars 等数据库回顾文献, 然后进行系统综述。回顾文献的过程中发现明显地缺乏 PJI 治疗中使用未经抗生素浸泡的同种异体骨相关的资料。共回顾了 51 篇文献, 证据总结如下。

随着 20 世纪 70 年代同种异体骨在肿瘤手术中应用的普及^[1], 感染已经成为一个主要的问题。早期报道的感染率为 11.7%~13.2%^[2,3], Mankin 等于 2005 年在一个综合性报告中报道的感染率为 7.9%^[4]。所有的作者均认为较高的感染率可能归因于疾病的本质、扩散范围、病程以及手术复杂程度, 而跟异体骨本身没有关系^[2-4]。

Tomford 等在一项 324 例异体骨植骨的回顾性研究中报道了临床上可能忽略的感染发生率。骨肿瘤大块异体骨植骨相关感染率约为 5%, 而初次髌关节翻修为 4%^[5]。但是该研究的感染率与其他一些相似研究应用灭菌假体的感染率没有本质上的差别^[6]。Berry 等报道了 THA 翻修术中应用异体骨的早期结果, 共纳入 18 例行二期翻修术的患者, 平均随访 4.2 年, 仅有 2 例患者感染复发 (11%)。

许多回顾性研究报道了 PJI 二期翻修假体再植入时应用异体骨的情况, 病例数为 11~27 例, 多数中远期随访结果显示感染复发率为 0~9%^[6-12]。另外有 2 篇研究报道结果较差, 感染率分别为 11% (18 例患者, 平均随访 4.2 年) 和 14% (57 例患者, 平均随访 9 年)^[13,14]。

Lange 等系统回顾了髌关节二期翻修假体再植入时应用颗粒异体骨植骨的病例, 结果显示术后平均随访 6 年的感染再发率为 9.3% (4/49), 这与不用异体骨二期翻修的感染再发率差不多^[15]。Alexeeff 等报道了 11 例感染性松动 THA 二期翻修应用异体骨结构性植骨的患者, 平均随访 47.8 个月, 无感染复发^[10]。

Tsahakis 等报道了 15 例应用异体骨的膝关节翻修患者, 其中有 3 例感染的病例, 无感染复发^[16]。Wilde 等回顾了 16 例应用异体骨的膝关节翻修患者, 其中有 2 例感染的病例, 无感染复发^[17]。Stockley 等回顾了 20 例应用深低温辐照异体骨重建骨缺损的膝关节病例, 平均随访 4.2 年, 3 例术后发生感染 (9.3%), 但是作者认为异体骨不是感染的源头^[18]。

近来, Harris (14 例患者, 包括 2 例感染患者)、Mow (15 例结构性植骨) 以及 Engh (35 例异体骨植骨) 等报道了 TKA 翻修的病例, 未发现感染复发^[19-21]。Ghazavi 等报道了 7% 的感染率 (3/38), 其中有 2 例是既往感染的病例^[22]。Clatworthy 等报道了 6/52 的 TKA 翻修感染率, 其

中有 1 例是既往感染的病例^[23]。

English 等报道了 53 例髌关节 PJI 二期翻修打压植骨的临床结果, 平均随访 53 个月, 4 例感染复发 (7.5%)^[24]。另外 Dennis 等 (32 例异体骨植骨病例) 和 Garino 等 (8 例打压植骨病例) 报道末次随访时没有感染发生^[25,26]。

Hockman 等回顾了 65 例 (包括 12 例 PJI) 连续的 TKA 翻修病例, 随访 5 年以上, 3/12 例 (25%) PJI 患者感染复发, 作者认为 TKA 感染翻修的失败率较高^[27]。

Bush 等分析了巨大骨缺损重建的手术策略, 作者不建议在慢性感染等病例中使用异体骨^[28]。Backstein 等报道了 68 例 (11 例 PJI) 应用大段异体骨的 TKA 翻修病例, 随访有 4 例感染 (6.5%)。作者认为感染率与患者使用的异体骨量和既往手术次数有关^[29]。

Lotke 等报道了 48 例 (1 例 PJI) TKA 翻修打压植骨的病例, 平均随访 3.8 年, 2 例感染 (5%)^[30]。Bezwada 等回顾了 10 例 (11 膝) 应用股骨远端异体骨和带延长杆假体的膝关节翻修病例, 平均随访 42 个月无感染^[31]。作者不建议使用钢板固定来减少广泛的软组织剥离和感染风险^[31]。

Engh 等报道了 49 例 TKA 翻修 (5 例 PJI) 胫骨重度骨缺损的病例, 异体骨植骨术后无感染发生^[32]。Rudelli 报道了 32 例异体骨植骨的一期髌关节翻修病例, 平均随访 103 个月, 感染复发率为 6.2% (2/32)^[33]。

Burnett 等报道了 28 例异体骨植骨的 TKA 翻修病例, 随访 48 个月, 只有 1 例 (3.5%) 患者发生了感染, 且该患者为骨松质植骨的腔隙型骨缺损。作者未提及该患者是否为 PJI 翻修^[34]。Lyll 等调查了 15 例 TKA 翻修病例, 包括 3 例胫骨重度骨缺损的 PJI 翻修病例, 平均随访 5.4 年, 仅有 1 例 (6%) 术后 3.5 年感染复发^[35]。

Bauman 等回顾性分析了 74 例 (79 膝) 结构性植骨的 TKA 翻修病例, 其中 65 例 (70 膝) 至少随访 5 年, 5/16 例 (7.1%) 失败病例的原因是感染, 其中有 2 例有感染病史, 2 例翻修时切口局部有问题需要移植肌皮瓣或植皮。作者认为大段结构性植骨可能因为感染或不愈合而失败^[36]。Lombardi 综述了 TKA 翻修术中骨缺损的处理, 异体骨植骨的缺点有晚期骨吸收、骨折、不愈合或疾病传播风险, 但是未提及感染^[37]。

Richards 等报道了 24 例 TKA 翻修应用股骨头重建的病例并与 48 例其他重建病例对比, 异体骨植骨组患者的生活质量评分均高于对照组^[38]。Wang 等报道了 28 例 TKA 翻修应用股骨头植骨的病例, 平均随访 76 个月, 未见并发症和感染^[39]。Vasso 等回顾了 TKA 翻修术中骨缺损处理的多篇文献, 作者总结组配式的金属和钽金属加强块可以缩短手术时间且可能降低异体骨相关的感染等并

发症^[40]。另外一项 27 例 TKA 翻修应用新鲜冰冻股骨头植骨的病例报告,随访 107 个月,只有 1 例(3.7%)感染复发^[41]。

近来,Beckmann 等做了关于 TKA 翻修术中应用异体骨结构性植骨(476 例)和多孔金属 Cone(223 例)的系统评价,结果显示两组的感染率差异不大^[42]。

Mancuso 等也回顾了自 2007 年以来关于 TKA 翻修术中骨缺损重建的英文文献,报道的感染率分别为:异体骨植骨组 3%(8/271),金属 Cone 组 6%(43/662),金属袖套组 3%(27/901),结果显示与金属 Cone 或袖套比较,异体骨的使用并没有增加感染的风险^[43]。

Sandiford 等对比了 TKA 翻修术中股骨头结构性植骨(30 例)和骨小梁金属 Cone(15 例)重建骨缺损的差异,术后平均随访 9 年,两组间的疼痛、功能或翻修率无差别^[44]。

感染是 TKA 翻修失败最主要的原因(44.1%)^[32],尤其是感染翻修的病例再感染的风险更高^[45]。然而,由于缺乏前瞻性随机对照研究和病例对照研究,以及目前病例报告资料存在的相互矛盾,因此关于 PJI 翻修术中使用异体骨植骨对感染复发的影响尚无定论。

(徐驰/付君/李睿·译 陈继营·审校
翁习生·交叉审校)

参考文献:

- [1] Ottolenghi CE. Massive osteo and osteo-articular bone grafts. Technic and results of 62 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1972; 87: 156-164.
- [2] Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation. The first ten years. *Clin Orthop Relat Res.* 1983; 69-86.
- [3] Lord CF, Gebhardt MC, Tomford WW, Mankin HJ. Infection in bone allografts. Incidence, nature, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1988; 70: 369-376.
- [4] Mankin HJ, Hornicek FJ, Raskin KA. Infection in massive bone allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 210-216.
- [5] Tomford WW, Thongphasuk J, Mankin HJ, Ferraro MJ. Frozen musculoskeletal allografts. A study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 1137-1143.
- [6] Berry DJ, Chandler HP, Reilly DT. The use of bone allografts in two-stage reconstruction after failure of hip replacements due to infection. *J Bone Joint Surg Am.* 1991; 73: 1460-1468.
- [7] Ilyas I, Morgan DAF. Massive structural allograft in revision of septic hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2001; 24: 319-322. doi: 10.1007/s002640000200.
- [8] Wang JW, Chen CE. Reimplantation of infected hip arthroplasties using bone allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; 202-210.
- [9] Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Yang WE, Shih HN. Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss; two-stage revision with an antibiotic-loaded interim cement prosthesis followed by reconstruction with allograft. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 770-775. doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15411.
- [10] Alexceff M, Mahomed N, Morsi E, Garbuz D, Gross A. Structural allograft in two-stage revisions for failed septic hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78: 213-216.
- [11] Haddad FS, Muirhead-Allwood SK, Manktelow AR, Bacarese-Hamilton I. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2000; 82: 689-694.
- [12] Lee PTH, Clayton RA, Safir OA, Backstein DJ, Gross AE. Structural allograft as an option for treating infected hip arthroplasty with massive bone loss. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1016-1023. doi: 10.1007/s11999-010-1673-1.
- [13] Traore A, Tribak K, Be J, Cauter MV, Mobiot-Aka C, Traoré YS, et al. Proximal femoral allograft in two-stage revision for failed septic hip arthroplasty. *J Orthop Open.* 2015; 05: 379. doi: 10.4236/ojo.2015.512051.
- [14] Loty B, Postel M, Evrard J, Matron P, Courpied JP, Kérboull M, et al. [One stage revision of infected total hip replacements with replacement of bone loss by allografts. Study of 90 cases of which 46 used bone allografts]. *Int Orthop.* 1992; 16: 330-338.
- [15] Lange J, Troelsen A, Thomsen RW, Søballe K. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2012; 4: 57-73. doi: 10.2147/CLEP.S29025.
- [16] Tshakis PJ, Beaver WB, Brick GW. Technique and results of allograft reconstruction in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 86-94.
- [17] Wilde AH, Schickendantz MS, Stulberg BN, Go RT. The incorporation of tibial allografts in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1990; 72: 815-824.
- [18] Stockley I, McAuley JP, Gross AE. Allograft reconstruction in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1992; 74: 393-397.
- [19] Harris AI, Poddar S, Gitelis S, Sheinkop MB, Rosenberg AG. Arthroplasty with a composite of an allograft and a prosthesis for knees with severe deficiency of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 373-386.
- [20] Mow CS, Wiedel JD. Structural allografting in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1996; 11: 235-241.
- [21] Engh GA, Herzog PJ, Parks NL. Treatment of major defects of bone with bulk allografts and stemmed components during total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79: 1030-1039.
- [22] Ghazavi MT, Stockley I, Yec G, Davis A, Gross AE. Reconstruction of massive bone defects with allograft in revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1997; 79: 17-25.
- [23] Clatworthy MG, Ballance J, Brick GW, Chandler HP, Gross AE. The use of structural allograft for uncemented defects in revision total knee arthroplasty. A minimum five-year review. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83-A: 404-411.
- [24] English H, Timperley AJ, Dunlop D, Gie G. Impaction grafting of the femur in two-stage revision for infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84: 700-705.
- [25] Dennis DA. The structural allograft composite in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002; 17: 90-93.
- [26] Garino JP. The use of impaction grafting in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002; 17: 94-97.
- [27] Hockman DE, Ammeen D, Engh GA. Augments and allografts in revision total knee arthroplasty: usage and outcome using one modular revision prosthesis. *J Arthroplasty.* 2005; 20: 35-41. doi: 10.1016/j.arth.2004.09.059.
- [28] Bush JL, Wilson JB, Vail TP. Management of bone loss in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 452: 186-192. doi: 10.1097/01.blo.0000229360.04620.93.
- [29] Backstein D, Safir O, Gross A. Management of bone loss; structural grafts in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 446: 104-112. doi: 10.1097/01.blo.0000214426.52206.2c.
- [30] Lotke PA, Carolan GF, Puri N. Impaction grafting for bone defects in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 446: 99-103. doi: 10.1097/01.blo.0000214414.06464.00.
- [31] Bezwada HP, Shah AR, Zambito K, Cerynik DL, Johanson NA. Distal femoral allograft reconstruction for massive osteolytic bone loss in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 242-248. doi: 10.1016/j.arth.2005.06.005.
- [32] Engh GA, Ammeen DJ. Use of structural allograft in revision total knee arthroplasty in knees with severe tibial bone loss. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 2640-2647. doi: 10.2106/JBJS.F.00865.
- [33] Rudelli S, Uip D, Honda E, Lima ALLM. One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft. *J Arthroplasty.* 2008; 23: 1165-1177. doi: 10.1016/j.arth.2007.08.010.
- [34] Burnett RSJ, Keeney JA, Maloney WJ, Clohiesy JC. Revision total knee arthroplasty for major osteolysis. *Iowa Orthop J.* 2009; 29: 28-37.
- [35] Lyall HS, Sanghrajka A, Scott G. Severe tibial bone loss in revision total knee replacement managed with structural femoral head allograft: a prospective case series from the Royal London Hospital. *Knee.* 2009; 16: 326-331. doi: 10.1016/j.knee.2009.02.007.
- [36] Bauman RD, Lewallen DG, Hanssen AD. Limitations of structural allograft in revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 818-824. doi: 10.1007/s11999-008-0679-4.
- [37] Lombardi AV, Berend KR, Adams JB. Management of bone loss in revision TKA; it's a changing world. *Orthopedics.* 2010; 33: 662. doi: 10.3928/01477447-20100722-37.
- [38] Richards CJ, Garbuz DS, Pugh L, Masri BA. Revision total knee arthroplasty; clinical outcome comparison with and without the use of femoral head structural allograft. *J Arthroplasty.* 2011; 26: 1299-1304. doi: 10.1016/j.arth.2010.12.003.
- [39] Wang JW, Hsu CH, Huang CC, Lin PC, Chen WS. Reconstruction using femoral head allograft in revision total knee replacement: an experience in Asian patients. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 643-648. doi: 10.1302/0301-620X.95B5.29915.
- [40] Vasso M, Beaufils P, Cercillo S, Schiavone Panni A. Bone loss following knee arthroplasty; potential treatment options. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134: 543-553. doi: 10.1007/s00402-014-1941-8.
- [41] Chun CH, Kim JW, Kim SH, Kim BG, Chun KC, Kim KM. Clinical and radiological results of femoral head structural allograft for severe bone defects in revision TKA — a minimum 8-year follow-up. *Knee.* 2014; 21: 420-423. doi: 10.1016/j.knee.2013.04.012.
- [42] Beckmann NA, Mueller S, Gondan M, Jaeger S, Reiner T, Bitsch RG. Treatment of severe bone defects during revision total knee arthroplasty with structural allografts and porous metal cones—a systematic review. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 249-253. doi: 10.1016/j.arth.2014.09.016.
- [43] Mancuso F, Beltrame A, Colombo E, Miani E, Bassini F. Management

of metaphyseal bone loss in revision knee arthroplasty. *Acta Biomed.* 2017; 88: 98-111.

[44] Sandiford NA, Misur P, Garbuz DS, Greidanus NV, Masri BA. No difference between trabecular metal cones and femoral head allografts in revision TKA; minimum 5-year followup. *Clin Orthop Relat*

Res. 2017; 475: 118-124. doi: 10.1007/s11999-016-4898-9.

[45] Mortazavi SMJ, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parvizi J. Failure following revision total knee arthroplasty: infection is the major cause. *Int Orthop.* 2011; 35: 1157-1164. doi: 10.1007/s00264-010-1134-1.

5.6 手术技术

Alejo Erice, Katsufumi Uchiyama, John Stammers, Michael A. Mont, Anton Khlopas, Nipun Sodhi, Percia Lazarovski

问题 1: 关节镜手术是否在急性或慢性膝关节或髌关节 PJI 的治疗中有一定的作用?

建议: 关节镜手术在急性或慢性膝关节或髌关节 PJI 的治疗中没有作用。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 93%; 反对: 6%; 弃权: 1%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

PJI 的治疗原则包括去除受感染的软组织、骨和含有生物膜的内植物(假体)。清创和内植物(假体)保留的倡导者, 尤其对于急性感染, 依赖于对致病生物及其生物膜敏感的抗生素。在 DAIR 手术中, 组配式的假体部件常常被更换, 以便达到彻底清创和减少生物膜堆积的目的。

相较于开放式清创, 关节镜手术是一种侵入性更小的治疗 PJI 途径, 具有一定的吸引力, 但是它在技术上具有挑战性。需要保证对关节腔内的所有间室都要彻底清创, 仅仅对部分间室进行清创容易失败。部分手术治疗可能引发根除感染的失败、长期使用抗生素产生副作用并可能出现抗生素耐药性。部分手术治疗失败后的分期翻修结果更差^[1,2]。关节镜冲洗和清创的证据主要是小型、非比较性研究^[3-10]。DAIR 的比较性研究表明, 如果采用关节镜治疗, 成功控制感染的效果较低^[1]。

治愈通常被认为是在未使用抗生素的情况下感染得到彻底根治, 然而关节功能的保留也非常重要。功能不佳可由感染或疼痛造成, 疼痛则是因为松动的组件、发炎的软组织和由窦道形成引起的伤口管理问题造成的。侵入性手术的治疗策略包括切除骨组织、软组织限制和移除固定良好的内植物, 它能够会影响功能性结果。每个个体的 PJI 都需要考虑手术的侵入性以消除感染, 并相对地维持功能。

TKA PJI 的关节镜治疗

TKA PJI 的关节镜治疗成功率为 38%~100%。Flood 和 Kolarik 首次报道了通过关节镜成功治愈 2 例 TKA 晚期急性感染患者^[3]。Waldman 等报道了 16 例 TKA 感染者中有 6 例(38%)患者采用关节镜手术进行治

疗, 其临床症状的持续时间均少于 7 天, 平均 64 个月的随访结果显示, 假体获得了成功保留^[4]。Dixon 等报道了 15 例 TKA 晚期急性感染的患者, 其中有 9 例(60%)采用关节镜治疗, 平均 50 个月的随访结果显示, 假体获得了保留^[5]。Chung 等报道了 16 例 TKA 晚期急性感染患者中有 10 例(62.5%)在症状出现后 72 小时内接受关节镜手术治疗, 平均随访时间为 47 个月, 仍保留了他们的假体^[6]。6 例关节镜清创失败的患者改成开放式清创手术治疗, 术中更换聚乙烯衬垫, 并成功根除感染。

Ilahi 等报道, 5 例晚期急性 TKA 感染患者, 在症状出现后 7 天内接受关节镜手术治疗, 所有患者在 41 个月的平均随访时间内保留了假体^[8]。Liu 等报道了 17 例晚期 TKA 感染患者, 采用关节镜下清创术, 结合持续灌-吸系统治疗, 平均随访时间为 27.5 个月, 15 例(88%)保留了他们的假体^[7]。

Byren 等^[11]在一篇包含了 112 例患者的回顾性研究中比较了关节镜治疗与开放式清创术, 其中 51 例为髌关节, 52 例为膝关节, 以评估 PJI 患者的治疗效果。结果发现, 接受关节镜冲洗治疗的 15 例 PJI 患者的成功率(47%)显著低于开放式清创术治疗的 97 例(88%)(*HR* 4.2, 95% *CI* 1.5~12.5, *P*=0.008)。与其他系列研究相比, 大多数致病生物是葡萄球菌, 77%是在假体植入术后早期的 90 天内发生的。

综合这些文章的结果, 86 例初次 TKA 感染患者采用关节镜清创术治疗。总共有 54 名患者(63%)被成功治愈。成功率受到感染微生物的影响, 而这些微生物仅有 71 例病例可获得资料。微生物结果为: 链球菌 86%(12/14), 表皮葡萄球菌 69%(11/16), 金黄色葡萄球菌 54%(14/26), 革兰阴性杆菌 50%(3/6), 支原体 50%(1/2), 没有生长 83%(5/6)和多重微生物 0。

在 60 名患者中描述了假体植入和感染之间的时间。有 8 例(13%)术后感染,将 6 周作为临界值。关节镜清洗和清创术在 4 例(50%)病例中获得成功。其余的 52 例被描述为晚期急性 PJI,36 例(69%)成功。

THA PJI 的关节镜治疗

只有两项研究调查了 THA PJI 的关节镜手术治疗效果^[9,10]。在一项前瞻性研究中,Hyman 等报道连续 8 例患者在初次 THA 后出现晚期急性 PJI,并接受关节镜手术治疗^[10]。7 例感染由链球菌引起,1 例由凝固酶阴性葡萄球菌引起。平均随访 70 个月(29~104 个月)后,没有复发感染。作者得出结论,关节镜灌洗和清创术可以使选择良好的晚期急性髋关节 PJI 患者受益。

另一项研究包括 2 名感染的 THA 患者,他们成功接受关节镜清创术后合并静脉给药治疗;报道没有提供额外的细节^[9]。

慢性晚期感染关节镜治疗

大多数研究的纳入标准提到症状出现和关节镜下清创时间之间的短暂持续时间,因此没有明确的证据探究关节镜在慢性晚期感染中的作用。112 例 PJI 行 DAIR 的病例中,从症状出现到清创时间间隔超过 90 天的比例为 35%,但这主要是一个开放式清创术的混合系列,只有 15 例在关节镜下进行^[11]。没有关节镜组的亚组分析可用于得出关于治疗慢性病感染的时间或效用的结论。

关节镜作为慢性晚期感染 PJI 治疗的一部分,具有实际的作用。关节镜检查可以作为关节置换术疼痛的诊断检查的一部分,允许了动态监测组件的不稳定性和磨损,排除非感染性原因,滑膜的可视化以及获得用于微生物学和组织学的多个样品。对于由于败血症而不能恢复很好的患者,特别是在等待适当设备或手术专业知识的情况下延迟手术,这将进一步导致健康状况恶化,在开始使用抗生素和关节冲洗以减少细菌负荷之前,通过关节镜获得微生物样本可以为用于 PJI 精确外科手术管理的最佳术前计划留出时间。

总之,报道 PJI 的关节镜管理的研究通常分析少数患者,并且具有非常具体的纳入标准,使得数据难以概括。结合现有研究,急性晚期感染的治愈成功率约为 60%。唯一现有的对比系列研究得出结论,关节镜下清创术的成功率明显低于开放式清创术。未来的工作可以研究特定的细菌感染,这些细菌感染缺乏形成生物膜的能力,并且对长期口服的抗生素敏感。这些因素均倾向于更加保守的手术治疗策略。总体而言,根据目前的文献,我们建议不要常规使用关节镜手术治疗 PJI。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Sherrill JC, Fehring TK, Odum S, Hansen E, Zmistowski B, Dennon A, et al. The Chitranjan Ranawat Award: fate of two-stage reimplantation after failed irrigation and débridement for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 18–25. doi: 10.1007/s11999-010-1434-1.
- [2] Rajgopal A, Panda I, Rao A, Dahiya V, Gupta H. Does prior failed débridement compromise the outcome of subsequent two-stage revision done for periprosthetic joint infection following total knee arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2018; 33: 2588–2594. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.087.
- [3] Flood JN, Kolarik DB. Arthroscopic irrigation and débridement of infected total knee arthroplasty: report of two cases. *Arthroscopy.* 1988; 4: 182–186.
- [4] Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and débridement. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 430–436. doi: 10.1054/arth.2000.4637.
- [5] Dixon P, Parish EN, Cross MJ. Arthroscopic débridement in the treatment of the infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 39–42.
- [6] Chung JY, Ha CW, Park YB, Song YJ, Yu KS. Arthroscopic débridement for acutely infected prosthetic knee: any role for infection control and prosthesis salvage? *Arthroscopy.* 2014; 30: 599–606. doi: 10.1016/j.arthro.2014.02.008.
- [7] Liu CW, Kuo CL, Chuang SY, Chang JH, Wu CC, Tsai TY, et al. Results of infected total knee arthroplasty treated with arthroscopic débridement and continuous antibiotic irrigation system. *Indian J Orthop.* 2013; 47: 93–97. doi: 10.4103/0019-5413.106925.
- [8] Ilahi OA, Al-Habbal GA, Bocell JR, Tullos HS, Huo MH. Arthroscopic débridement of acute periprosthetic septic arthritis of the knee. *Arthroscopy.* 2005; 21: 303–306. doi: 10.1016/j.arthro.2004.10.010.
- [9] McCarthy JC, Jibodh SR, Lee JA. The role of arthroscopy in evaluation of painful hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 174–180. doi: 10.1007/s11999-008-0525-8.
- [10] Hyman JL, Salvati EA, Laurencin CT, Rogers DE, Maynard M, Brause DB. The arthroscopic drainage, irrigation, and débridement of late, acute total hip arthroplasty infections: average 6-year follow-up. *J Arthroplasty.* 1999; 14: 903–910.
- [11] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (débridement, antibiotics and implant retention); antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1264–1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.

Matthew Dietz, Andrew Battenberg

问题 2: 是否需要移除所有金属内植物以根除 PJI? 这是否也适用于其他金属内植物(如钩板系统、线缆)?

建议: 在 PJI 的手术治疗中,彻底对髋、膝关节进行清创并去除所有内植物是最理想的选择。应尽可能遵循这一原则。然而,可能存在一些罕见 PJI 病例,当去除所有内植物后,可能导致明显的并发症,并且会阻碍后期的重建。在这种情况下,部分内植物可以得到保留。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 97%;反对: 3%;弃权: 0。全体一致,一致共识。

阐释

PJI 的治疗涉及手术切除受感染的组织和内植物,以便减少潜在的感染性生物负载。许多感染微生物能够在异物表面上形成生物膜。因此,所有异物(包括骨水泥和内植物)都应该被移除,以便能够更好地治疗或控制 PJI。

在 TKA 之前,患者体内残存的内植物是 PJI 的已知危险因素。体外研究证明了细菌生物膜黏附于骨科内植物的能力^[1-3],并且动物模型中血管外异物的存在使感染阈值增加 100 000 倍,这是由于内植物周围可能存在的粒细胞功能缺陷^[4,5]。Manrique 等研究表明,随着内植物部分或完全保留,PJI 发生率呈上升趋势,但与对照组相比,没有统计学意义^[6]。非常有限的文章中强调了在 PJI 的处置中需要移除髌关节或膝关节周围的内植物。Suzuki 等报道了其所在单位的 2 022 例 TKA 经验。17 例感染确诊患者合并 ORIF 的既往史,并且保留的内植物与术后感染存在相关性^[7]。但是,即便是怀疑多次的关节手术会增加感染风险,先前的内植物有时也很难被完全取出来。

虽然认为去除所有内植物材料提供了最大的益处,但是感染控制所需的组织或内植物去除程度目前是未知的。通常认为,内植物被保留的情况下无法控制感染,往往是由于残留细菌的定植。在许多情况下,移除内植物或其他内植物的损伤太大,因此保留了内植物。在保留内植物的清创中支持这方面的证据。部分根治清创术已被证明在一个小型病例系列中是成功的,其中 19 例患者中有 17 例感染治愈,保留骨水泥或非骨水泥股骨假体^[8,9]。除了保留金属组件外,如考虑到保留骨水泥时,结果可能更加混杂。McDonald 等报道了 7 例保留 PMMA 骨水泥的患者,其中有 3 例复发感染,而 75 例完全除去骨水泥的患者中只有 8 例感染复发($P < 0.01$)^[10]。然而,有证据表明,在某些感染病例中,去除骨水泥可能会造成一些额外损伤,可以考虑保留骨水泥^[11]。

接骨板、钩或线缆的保留经常导致假体周围骨折的情况。有证据证实,在感染情况下保留上述内植物,骨折仍然可以成功愈合^[12-14]。Berkes 等报道了 71% 的患者(121 例中的 86 例)在手术清创、保留内植物和特异性抗生素治疗的条件下,骨折成功愈合^[12]。然而,髓内装置的保留则与较高的失败率相关($P < 0.01$)。Rightmire 等报道了在感染性骨折的治疗中,内植物保留和清创的成功率为 68% (69 例中 47 例)^[13]。在考虑这些结果时,重要的是要注意感染的骨折和感染的假体周围骨折之间的临床差异,这些骨折与关节间隙相通,这通常是一个很大的有效空间。在术后脊柱感染中,Picada 等报道了 26 例中有 24 例在没

移除硬件的情况下愈合,虽然他们大多数都通过二期闭合切口获得了这些结果^[15]。

当保留假体时,利福平应被视为抗生素方案的一部分,特别是对于葡萄球菌感染。Zimmerli 等进行了一项随机、安慰剂对照、双盲试验,结果表明,在保留假体情况下,与环丙沙星-安慰剂组(58%, 12 例中 7 例)相比,环丙沙星-利福平组感染控制率为 100% (12 例全部)^[5]。另外,Trebse 等通过加入利福平,证实了成功率的提高^[9]。

去除所有被感染的材料、有机物或无机物质,可以有效地减少细菌生物负荷并帮助消除生物膜,有助于提高控制 PJI 的能力。然而,这些材料的去除必须与其所造成的额外损伤相平衡,并在手术计划中仔细考虑。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Gracia E, Fernández A, Conchello P, Laclériga A, Paniagua L, Seral F, et al. Adherence of *Staphylococcus aureus* slime-producing strain variants to biomaterials used in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 1997; 21: 46-51.
- [2] Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am*. 1985; 67: 264-273.
- [3] Stoodley P, Ehrlich GD, Sedghizadeh PP, Hall-Stoodley L, Baratz ME, Altman DT, et al. Orthopaedic biofilm infections. *Curr Orthop Pract*. 2011; 22: 558-563. doi: 10.1097/BCO.0b013e318230efcf.
- [4] Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis*. 1982; 146: 487-497.
- [5] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998; 279: 1537-1541.
- [6] Manrique J, Rasouli MR, Restrepo C, Maltenfort MG, Beri J, Oliver J, et al. Total knee arthroplasty in patients with retention of prior hardware material: what is the outcome? *Arch Bone Jt Surg*. 2018; 6: 23-26.
- [7] Suzuki G, Saito S, Ishii T, Motojima S, Tokuhashi Y, Ryu J. Previous fracture surgery is a major risk factor of infection after total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011; 19: 2040-2044. doi: 10.1007/s00167-011-1525-x.
- [8] Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi AV. Partial two-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 437-448. doi: 10.1007/s11999-013-3168-3.
- [9] Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 249-256.
- [10] McDonald DJ, Fitzgerald RH, Ilstrup DM. Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71: 828-834.
- [11] Lieberman JR, Callaway GH, Salvati EA, Pellicci PM, Brause BD. Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; 205-212.
- [12] Berkes M, Obremskey WT, Scannell B, Ellington JK, Hymes RA, Bosse M, et al. Maintenance of hardware after early postoperative infection following fracture internal fixation. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 823-828. doi: 10.2106/JBJS.I.00470.
- [13] Rightmire E, Zurakowski D, Vrahas M. Acute infections after fracture repair: management with hardware in place. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466: 466-472. doi: 10.1007/s11999-007-0053-y.
- [14] Petric MJ, Harrison TP, Buckley SC, Gordon A, Kerry RM, Hamer AJ. Stay short or go long? Can a standard cemented femoral prosthesis be used at secondstage total hip arthroplasty revision for infection following an extended trochanteric osteotomy? *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2226-2230. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.017.
- [15] Picada R, Winter RB, Lonstein JE, Denis F, Pinto MR, Smith MD, et al. Postoperative deep wound infection in adults after posterior lumbosacral spine fusion with instrumentation: incidence and management. *J Spinal Disord*. 2000; 13: 42-45.

Jeffrey Granger, Rafael J Sierra, Tae-Kyun Kim, Timothy L Tan, Moneer M. Abouljoud

问题 3: UKA 感染后,在手术切除时是否需要切除所有膝关节间室?

建议: 是的,在切除感染的 UKA 期间,还应切除膝关节的其他间室,包括脂肪垫。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 80%;反对: 14%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

UKA 在受单间室骨关节炎影响的人群中越来越受欢迎,因为它保留了剩余膝关节间室和韧带的完整性,使得手术后膝关节在功能和运动方面与自然膝关节相似^[1]。类似于 TKA,UKA 术后 PJI 可能发生,报道的发生率为 0.2%~3%^[2,3]。

关于 UKA 术后 PJI 治疗的文献极少。对于慢性 PJI, Labruière 等报道了 9 例连续入组的 UKA 感染患者,采用一期 TKA 翻修的方式来治疗感染,其中 5 例患者最初通过滑膜切除、关节灌洗和抗生素治疗后感染无法控制。通过平均 60 个月的随访,所有感染均完全治愈(治愈率 100%)^[2]。作者还指出,大多数患者在翻修时需要使用楔形垫块($n=6$)和延长杆($n=5$)。Bohm 等在 2 例 PJI 中进行了更换手术方式的置换术,其中一例导致股骨截肢^[4]。一项研究通过二次单期 UKA 结合滑膜切除术和长期抗生素使用治疗了两例 PJI,新假体的大小与初次假体一致,其中一例采用 ALBC 进行固定,而另外一例采用非骨水泥固定^[5]。另外有 4 项研究将 9 例 UKA 翻修为 TKA^[6-9],其中 1 项研究在初次切除复发感染后进行了两次重新翻修^[9]。此外,Hamilton 等进行了 3 例二期交换关节置换术(UKA 转 TKA),其中一例最初进行了灌洗和清创术但感染复发,最终需要修整为 TKA 翻修方案^[10]。

3 项研究成功通过保留假体的方法治愈了 UKA 术后的深部感染,第一项研究报道了 1 例患者,采用清创和内衬更换的治疗策略^[8],第二项研究报道了 2 例采用灌洗、清创和轴承/衬垫更换的治疗策略^[9]。而第三项研究报道了 1 例用滑膜切除术和庆大霉素链珠植入的治疗策略^[11]。

目前的文献清楚地表明,在 UKA 术后有几种可行的治疗方法可以治疗感染。外科医生应该根据感染的严重程度、急慢性程度以及剩余的骨和软骨的量来选择。在感染的情况下,骨丢失也并不少见^[5]。在急性感染和其他间

室未受影响的情况下,清创和保留假体可能是合理的选择。在患有骨质流失、慢性感染或由于耐药或具有挑战性的微生物而难以根除的感染患者中,可以进行针对 UKA 或 TKA 的一期交换或二期交换关节置换术,其中可能用到楔形垫块或延长杆。如果正在进行二期交换关节置换术,在切除过程中,还应切除其他间室和脂肪垫,因为它们可能藏有细菌。这种做法还允许植入合适的间隙垫。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Becker R, Argenson JN. Unicompartmental knee arthroplasty: what's new? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013; 21: 2419-2420.
- [2] Labruière C, Zeller V, Lhotellier L, Desplaces N, Léonard P, Mamoudy P, et al. Chronic infection of unicompartmental knee arthroplasty: one-stage conversion to total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101: 553-557. doi: 10.1016/j.otsr.2015.04.006.
- [3] Sierra RJ, Kassel CA, Wetters NG, Berend KR, Della Valle CJ, Lombardi AV. Revision of unicompartmental arthroplasty to total knee arthroplasty: not always a slam dunk! *J Arthroplasty.* 2013; 28: 128-132. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.040.
- [4] Böhm I, Landsiedl F. Revision surgery after failed unicompartmental knee arthroplasty: a study of 35 cases. *J Arthroplasty.* 2000; 15: 982-989.
- [5] Lecuire F, Galland A, Basso M, Vinel H, Rubini J. Partial or total replacement of a unicompartmental knee prosthesis by another unicompartmental knee prosthesis: a reasonable option? About 22 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013; 23: 933-938. doi: 10.1007/s00590-012-1099-4.
- [6] Kim KT, Lee S, Kim JH, Hong SW, Jung WS, Shin WS. The survivorship and clinical results of minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty at 10-year follow-up. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 7: 199-206. doi: 10.4055/cios.2015.7.2.199.
- [7] Morris MJ, Molli RG, Berend KR, Lombardi AV. Mortality and perioperative complications after unicompartmental knee arthroplasty. *Knee.* 2013; 20: 218-220. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.019.
- [8] Pandit H, Hamilton TW, Jenkins C, Mellon SJ, Dodd C a. F, Murray DW. The clinical outcome of minimally invasive Phase 3 Oxford unicompartmental knee arthroplasty: a 15-year follow-up of 1000 UKAs. *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 1493-1500. doi: 10.1302/0301-620X.97B11.35634.
- [9] Wynn Jones H, Chan W, Harrison T, Smith TO, Masonda P, Walton NP. Revision of medial Oxford unicompartmental knee replacement to a total knee replacement: similar to a primary? *Knee.* 2012; 19: 339-343. doi: 10.1016/j.knee.2011.03.006.
- [10] Hamilton WG, Ammeen DJ, Hopper RH. Mid-term survivorship of minimally invasive unicompartmental arthroplasty with a fixed-bearing implant: revision rate and mechanisms of failure. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 989-992. doi: 10.1016/j.arth.2013.10.010.
- [11] Saxler G, Temmen D, Bontemps G. Medium-term results of the AMC-unicompartmental knee arthroplasty. *Knee.* 2004; 11: 349-355. doi: 10.1016/j.knee.2004.03.008.

Kyung-Hoi Koo, Jorge Manrique, Adolph Lombardi

问题 4: 在慢性 PJI 患者的治疗过程中,是否可以考虑次广泛性关节切除成形术(留置部分假体)?

建议: 在对患有慢性 PJI 的患者进行治疗时,当一个组件被证明是固定良好,并且移除该组件妨碍了未来重建的机会,这

种情况下可以考虑进行次广泛性关节切除成形术(留置部分假体)。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 68%;反对: 29%;弃权: 3%。绝大多数,弱共识。

阐释

二期翻修包括去除所有假体,然后再重新置入假体,它被认为是治疗慢性 PJI 的金标准^[1-3]。然而,假体取出过程可能需要使用额外的步骤,例如通过大转子延长截骨来移除固定良好的股骨柄^[4]。这可能导致股骨近端的严重损害,并影响再植新的股骨柄的固定效果。在 PJI 治疗的过程中,保留固定良好的股骨柄或髌臼假体,未尝不是一种避免上述情况发生的办法。

Struhl 等^[5]在 1989 年第一次介绍了这项技术。在他的案例研究中,1 名表皮葡萄球菌感染的 47 岁男子通过移除双极头、冲洗和清创、保留股骨组件和放置抗生素链珠来治疗。静脉抗生素治疗 7 周后,患者接受二期手术,采用非骨水泥髌臼假体进行重建。在 18 个月的随访中,患者完全康复,没有感染迹象。2013 年, Lee 等^[6]报道了 17 例 PJI 患者的治疗结果,所有患者均在二期重建中保留了固定良好的非骨水泥股骨柄。在 2~8 年的随访中,15 名患者(88%)没有感染复发并且表现出令人满意的影像学 and 临床结果。最近, Ekpo 等^[7]报道了 19 例慢性感染患者,他们的股骨假体被认为是固定良好的,若将其取出会导致明显的股骨骨量丢失。只有 2 名患者(11%),他们还存在之前的两期交换关节成形术失败,由于在短期 2 年的随访中出现感染复发,未能通过二次手术。Lombardi 等^[7]发表了类似的结果,评估了 19 名该类感染的患者。在 4 年的平均随访中,89%被认为是感染治愈的。最近的 2 篇文献中,研究了这一手术的结果,而且随访时间更长^[8,9]。在 El-Husseiny 等的一项研究中^[8],评估了 18 名保留部分假体的患者。这些都是在医疗机构接受 PJI 手术治疗的 293 名患者中精挑细选的病例。该方法的病例选择和适应证是复杂的 THA 患者,同时合并有股骨柄的骨长入或牢固固定的复杂髌臼假体^[8]。他们报道的成功率为 83%。此外, Ji 等^[9]回顾性分析了 31 例患者。在该系列研究中,患者在所谓的部分单期翻修中接受了组件保留。考虑到有良好固定的依据,保留了髌臼或股骨组件。在最近的随访中,31 名患者中有 27 名被认为有良好的结果(87.1%)。

次广泛性切除关节成形术的结果显示,可接受的成功

率为 87%~89%。这些可以与二期翻修公布的结果进行比较,尽管报道的成功率存在很大差异^[10-12]。只有一项研究报道了一期次广泛性切除术和固定良好组件的保留,令人期待的成功率为 87%^[9]。我们认为精挑细选、确定假体是牢固固定的患者是确定组件保留是否可行的关键。尽管缺乏有力的证据,但是当股骨柄固定良好并且骨内生长稳定时,在慢性 PJI 的二期翻修治疗过程中,部分置换可能是比完全切除更好的替代方案。因此,我们支持在特定病例中使用部分置换治疗慢性 PJI。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus N V, Garbus DS, Duncan CP. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007; 22: 72-78. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.156.
- [2] Lieberman JR, Callaway GH, Salvati EA, Pellicci PM, Brause BD. Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; 205-212.
- [3] Koo KH, Yang JW, Cho SH, Song HR, Park HB, Ha YC, et al. Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 882-892. doi: 10.1054/arth.2001.24444.
- [4] Miner TM, Mombberger NG, Chong D, Paprosky WL. The extended trochanteric osteotomy in revision hip arthroplasty: a critical review of 166 cases at mean 3-year, 9-month follow-up. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 188-194.
- [5] Struhl S, Harwin SF, Stern RE, Kulick RG. Infected uncemented hip arthroplasty. Preserving the femoral stem with a two-stage revision procedure. *Orthop Rev*. 1989; 18: 707-712.
- [6] Lee YK, Lee KH, Nho JH, Ha YC, Koo KH. Retaining well-fixed cementless stem in the treatment of infected hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2013; 84: 260-264. doi: 10.3109/17453674.2013.795830.
- [7] Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi A V. Partial two-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 437-448. doi: 10.1007/s11999-013-3168-3.
- [8] El-Husseiny M, Haddad FS. The role of highly selective implant retention in the infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2016; 474: 2157-2163. doi: 10.1007/s11999-016-4936-7.
- [9] Ji B, Xu B, Guo W, Rehei A, Mu W, Yang D, et al. Retention of the well-fixed implant in the single-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty: an average of five years of follow-up. *Int Orthop*. 2017; 41: 901-909. doi: 10.1007/s00264-016-3291-3.
- [10] Lim SJ, Park JC, Moon YW, Park YS. Treatment of periprosthetic hip infection caused by resistant microorganisms using 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1264-1269. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.012.
- [11] Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-A: 1989-1997.
- [12] Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 94-100.

Derek Ward, Yona Kosashvili

问题 5: 是否有可能存在只有关节的一部分出现孤立感染的情况(例如股骨有感染而髌臼没有;或者胫骨有感染而股骨没有)?

建议: 未知。存在假体的关节感染可能涉及所有异物表面上形成的生物膜。然而仍有可能在极其罕见的情况下,致病微生物并没有侵袭到牢固固定的假体表面并形成生物膜。

证据等级：有限。

代表投票：同意：75%；反对：19%；弃权：6%。绝对多数，强烈共识。

阐释

使用标准化的研究搜索策略，我们对与该主题相关的文献进行了全面的回顾和分析。没有具体研究探讨假体部分感染的问题。作为代理，我们检索了当假体部分保留被认为合适时，慢性 PJI 手术治疗结果相关的文献。主要结果指标是至少为期 2 年的治疗成功，定义为无感染的假体保留。搜索策略和纳入标准是慢性 PJI、THA、TKA 和部分保留。随后，我们的搜索策略找到了 9 篇文章纳入分析，包括 130 例翻修（表 2-5-11）。如果失败，随访期为 2~8 年（平均 4.1 年）或更短。我们还记录了每项研究中报道的细菌类型和成功率。

目前没有关于部分保留 TKA 组件的研究。根除感染的总体成功率的范围为 80%~100%（平均 90%）。113 例患者仅翻修髌臼侧，而 17 例仅翻修股骨侧。仅翻修髌臼组中有 11 例失败（9.7%），仅翻修股骨组有 2 例失败

（11.7%）。两组之间没有统计学上的显著差异。研究中的致病细菌类似于预期在 PJI 中看到的细菌。

总之，鉴于在 THA 和 TKA 中假体材料的表面与骨接触，并且知道感染性生物能够附着到异物表面并形成生物膜这一事实，我们倾向于认为假体的部分感染确实不存在。感染性生物能够进入髌部和膝部的有效关节空间并感染整个假体。然而，在极其罕见的情况也有例外，特别是当假体通过骨水泥或通过骨整合良好固定时，且感染物没有进入假体-骨界面时。没有研究证明或反驳这一假设。如果这种情况存在，那么彻底移除所有假体的方法可能会导致治疗过度和不必要的损伤。

基于获得的数据不足，似乎在具有重建挑战的患者中部分保留固定良好的假体可能是一种可行的选择。此类手术的对象仅针对那些移除固定良好的假体会阻止晚期重建的患者。对于大多数患者而言，仍应遵守侵袭性软组织清创和完全移除感染假体的基本原则。

表 2-5-11 发表的文章列表

作者	年份	杂志	研究时期	国家	患者病例数
Faroug ^[1]	2009	<i>Hip International</i>	2004~2009	英国	2
Anagnostakos ^[2]	2010	<i>Hip International</i>	1999~2008	德国	12
Lee ^[3]	2013	<i>Acta Orthopaedica</i>	2005~2010	韩国	19
Ekpo ^[4]	2013	<i>Clin Orthop.</i>	2000~2011	美国	19
Lombardi ^[5]	2014	<i>Bone and Joint</i>	2011~	美国	7
Fukui ^[6]	2015	<i>Journal of Orthopaedics</i>	2009~2014	日本	5
El-Husseiny ^[7]	2016	<i>Clin Orthop.</i>	2000~2010	英国	18
Ji ^[8]	2016	<i>International Orthopaedics</i>	2000~2013	中国	31
Chen ^[9]	2017	<i>International Orthopaedics</i>	2004~2013	中国	16

（沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校）

参考文献：

- [1] Faroug R, Shah Y, McCarthy MJH, Halawa M. Two stage one component revision in infected total hip replacements — two case reports and literature review. *Hip Int.* 2009; 19: 292-298.
- [2] Anagnostakos K, Duchow L, Koch K. Two-stage protocol and spacer implantation in the treatment of destructive septic arthritis of the hip joint. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 899-906. doi: 10.1007/s00402-016-2455-3.
- [3] Lee YK, Lee KH, Nho JH, Ha YC, Koo KH. Retaining well-fixed cementless stem in the treatment of infected hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2013; 84: 260-264. doi: 10.3109/17453674.2013.795830.
- [4] Ekpo TE, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Lombardi AV. Partial two-stage exchange for infected total hip arthroplasty: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 437-448. doi: 10.1007/s11999-013-3168-3.
- [5] Lombardi AV, Berend KR, Adams JB. Partial two-stage exchange of the infected total hip replacement using disposable spacer moulds. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 66-69. doi: 10.1302/0301-620X.96B11.34360.
- [6] Fukui K, Kaneuji A, Ueda S, Matsumoto T. Should well-fixed uncemented femoral components be revised in infected hip arthroplasty? Report of five trial cases. *J Orthop* 2016; 13: 437-442. doi: 10.1016/j.jor.2015.09.006.
- [7] El-Husseiny M, Haddad FS. The role of highly selective implant retention in the infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 2157-2163. doi: 10.1007/s11999-016-4936-7.
- [8] Ji B, Xu B, Guo W, Rehei A, Mu W, Yang D, et al. Retention of the well-fixed implant in the single-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty: an average of five years of follow-up. *Int Orthop.* 2017; 41: 901-909. doi: 10.1007/s00264-016-3291-3.
- [9] Chen KH, Tsai SW, Wu PK, Chen CF, Wang HY, Chen WM. Partial component-retained two-stage reconstruction for chronic infection after uncemented total hip arthroplasty: results of sixteen cases after five years of follow-up. *Int Orthop.* 2017; 41: 2479-2486. doi: 10.1007/s00264-017-3505-3.

Konstantinos Malizos, Andrew A Freilberg, Per Kjaersgaard-Andersen,
Marianthe Papanagiotoy, Anna Ziogkou

问题 6: 在感染假体关节的关节切除成形术中是否应切除异位骨化(heterotopic ossification, HO)?

建议: 在不影响后期重建的前提下,我们强烈建议外科医生在感染的假体关节中切除可以发现的 HO。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 80%;反对: 10%;弃权: 10%。绝对多数,强烈共识。

阐释

HO是在原本不存在骨质的软组织中出现的骨质。HO的发生有几个危险因素,如脊髓损伤、头部损伤、神经系统疾病、骨关节炎、男性、烧伤、其他创伤伴有严重的软组织损伤和关节置换术。在切除关节成形术期间可能会遇到感染的假体关节处存在 HO。如果感染区域内存在 HO,如果 HO 充分暴露和清创,或者在关节切除成形术后 HO 可能会干扰关节功能时,则应移除 HO。在对异位骨进行手术切除之后,已经描述了对运动范围和疼痛缓解的有益效果。然而,关于手术切除的最佳时机仍存在争议。

围术期治疗方案对于预防 HO 复发至关重要。非甾体抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)和放

射疗法已经证明有益于 HO 的预防和降低其复发率,具有广阔的适应证,如 THA 和髌臼手术。切除关节成形术是治疗髌关节置换术感染合并 HO 的有效模式。如果随后患者在活动的状态下仍然发生 HO,则可能有助于患者依赖该侧髌关节来行走^[1]。

然而,在对英文文献的延展研究中,我们无法找到任何相关研究来调查切除关节成形术时切除 HO 对手术结果的影响。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

[1] Kantor GS, Osterkamp JA, Dorr LD, Fischer D, Perry J, Conaty JP. Resection arthroplasty following infected total hip replacement arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1986; 1: 83-89.

David Backstein, Maik Stiehler, Adam Katchy, Jennifer Leighton

问题 7: 当需要通过重建性皮瓣移植来解决软组织覆盖问题时,皮瓣移植手术是否可以在取出假体时进行,或者应该推迟至假体再植入时?

建议: 当软组织缺损需要重建性皮瓣移植时,在取出假体时或再植入时进行皮瓣覆盖都是安全的。取假体时的早期皮瓣覆盖为根除感染提供了更好的软组织生物学环境,并且由于皮瓣更加成熟,可以允许假体再植入术后更早的关节活动。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 95%;反对: 2%;弃权: 3%。一致,强烈共识。

阐释

目前还没有发现前瞻性对比研究,比较在取假体时和假体再植入时进行软组织重建皮瓣的区别。大部分涉及该问题的文献中所纳入的患者,主要来自 TKA 术后感染或假体外露的不同人群。对于 TKA 患者的软组织缺损,最常报道的是内侧腓肠肌旋转皮瓣。然而,其他旋转皮瓣和游离皮瓣有也报道,如外侧腓肠肌、背阔肌、局部筋膜皮肤、股四头肌、缝匠肌和腹直肌。

Tetreault 等^[1]发表了唯一一项根据皮瓣覆盖时间来评估患者的研究。治疗是基于外科医生对软组织不足的不同观点。该队列研究是异质的,包括在移植时接受内侧腓肠肌皮瓣的患者,重复间隔物、再植入或灌洗以及通过

衬垫交换进行清创。与最终的内植物(再植入假体或仅更换内衬而保留假体)相比,当在间隔物植入期间(第一次或重复)进行皮瓣覆盖时,存在更高失败率的非显著趋势。在术后 4 年,所有研究组的患者总体再感染率为 52%。选择性偏倚可能会影响这些结果,并且作者明确指出皮瓣植入的时间是基于必要性,而不是认为时机是有利的。Corten 等^[2]和 Young 等^[3]介绍了标准化阶段治疗策略,用于治疗感染或外露的 TKA 假体,包括在假体取出时进行软组织覆盖。两位学者的研究具有不同的结果。Corten 的研究中,皮瓣存活率的存活率为 92%,其中 1 例患者出现再感染;但 Young 的研究中,患者的截肢率为 29%。Ries 等^[4]描述了一个混合队列,其中包括 7 名在间隔物植入的同时接受软组织覆盖的患者。4 名患者成功

治疗,1名患者失败,2名患者感染复发。Gerwin等^[5]和Browne等^[6]分别在翻修时和重复间隔物植入时进行皮瓣覆盖。两个系列报道相对成功,成功率分别为83%和78%。

McPherson等^[7]报道了唯一的队列研究,涉及在阶段性翻修手术中,在假体再植入阶段行皮瓣覆盖手术。结果显示,21例患者中,感染复发率为5%,伤口并发症发生率为33%。

基于这些已发表报道,支持在内植物移除和抗生素水泥间隔物植入时进行软组织皮瓣重建的证据是有限。相比之下,一小部分文献似乎支持推迟软组织覆盖,直到再植入翻修假体时。但是,这些患者群体在可获得的有限证据范围内不一定具有可比性。大多数研究都报道了较高的并发症发生率,包括复发感染、复发性软组织缺损和继发的肢体截肢,无论治疗方法如何,都高度突出了这一临床问题的难度。基于这些文献以及经验,考虑到改善软组织覆盖和生物学对于根除感染的益处,我们更喜欢前一种方法。此外,在取出假体时进行皮瓣覆盖,可以使得后续假体再植入后的康复训练不受限制。

值得注意的是,许多早期的研究描述了使用软组织皮瓣以促进假体保留。然而,该类方法与现代的、基于循证医学证据的治疗外露、感染的关节假体方法并不一致。

(沈彬·译 周一新/邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Tetreault MW, Della Valle CJ, Bohl DD, Lodha SJ, Biswas D, Wysocki RW. What factors influence the success of medial gastrocnemius flaps in the treatment of infected TKAs? *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 752-763. doi: 10.1007/s11999-015-4624-z.
- [2] Corten K, Struelens B, Evans B, Graham E, Bourne RB, MacDonald SJ. Gastrocnemius flap reconstruction of soft-tissue defects following infected total knee replacement. *Bone Joint J.* 2013; 95-B: 1217-1221. doi: 10.1302/0301-620X.95B9.31476.
- [3] Young K, Chummun S, Wright T, Darley E, Chapman TW, Porteous AJ, et al. Management of the exposed total knee prosthesis: a six-year review. *Knee.* 2016; 23: 736-739. doi: 10.1016/j.knee.2016.04.007.
- [4] Ries MD, Bozic KJ. Medial gastrocnemius flap coverage for treatment of skin necrosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 186-192. doi: 10.1097/01.blo.0000218723.21720.51.
- [5] Gerwin M, Rothaus KO, Windsor RE, Brause BD, Insall JN. Gastrocnemius muscle flap coverage of exposed or infected knee prostheses. *Clin Orthop Relat Res.* 1993; 64-70.
- [6] Browne EZ, Stulberg BN, Sood R. The use of muscle flaps for salvage of failed total knee arthroplasty. *Br J Plast Surg.* 1994; 47: 42-45.
- [7] McPherson EJ, Patzakis MJ, Gross JE, Holtom PD, Song M, Dorr LD. Infected total knee arthroplasty. Two-stage reimplantation with a gastrocnemius rotational flap. *Clin Orthop Relat Res.* 1997; 73-81.

5.7 假体因素

Laurens Manning, Guillem Bori, Mitchell R. Klement

问题 1: 对于治疗慢性 PJI,在假体再植入时使用骨水泥假体或非骨水泥假体,手术成功率是否会存在差异? 如果是,应该如何选择最佳 ALBC 及最佳剂量,从而获得骨水泥中抗生素的最大化释放及骨水泥的机械强度。

建议: 目前没有证据表明,在感染治疗的假体再植入时使用骨水泥假体或非骨水泥假体手术成功率会存在差异。然而,假体的固定方式可能会影响假体的生存率。翻修手术中如何选择假体的固定方式,取决于残留骨量及骨骼的质量。翻修时如果选择骨水泥固定型假体,应该考虑在假体再植入时在骨水泥中额外混入针对病原菌的抗生素。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 93%;反对: 4%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

目前,关于髌、膝关节 PJI 手术治疗的报道,无论一期翻修还是二期翻修,均获得了良好的治疗效果^[1]。但无论选择何种翻修治疗手段,最佳的假体固定方式(骨水泥或非骨水泥)尚不明确。当面临感染性翻修时,医生需要达到两个目标:根除感染并获得假体的持久固定^[2]。骨水泥固定具备很多优点,包括无论残留骨质如何都可以提供即刻固定,可以混入抗生素/抗真菌药物,并确保打压植骨或大块异体骨植入的牢固^[2]。而其缺点包括,在硬化骨上的使用或关节周围骨量缺失需用骨水泥的加长柄时,关节远端骨水泥的固定效果会受影响。再次感染的翻修中,取骨

水泥的难度更大。非骨水泥固定的优点在于良好的长期生物性固定,再次急性感染时拔除假体相对容易,从而减少了相关的手术并发症。非骨水泥假体组配式的独立固定能恢复良好的关节生物力学^[2]。至今以来,所有翻修手术(感染性及无菌性)中非骨水泥假体的总体生存率更优^[3-8]。

然而,没有任何文献支持在感染治愈率方面,哪一种固定方式更优。此外,也没有数据指导翻修手术中骨水泥添加的最理想抗生素及合适的剂量。进一步分析感染二期翻修的所有文献,对假体固定的技术描述部分大多是样本量小、质量不高的单中心回顾性研究,其中只有一半的研究描述了再植入的流程和是否使用骨水泥(表 2-5-12)。并

表 2-5-12 PJI 二期翻修的疗效观察研究

作者, 年份	二期翻修病例数	髌或膝	骨水泥或非骨水泥	治愈率 (%)
Barrack 等 ^[13] (2002)	12	髌	未描述	100
Dieckmann 等 ^[14] (2014)	43	髌	非骨水泥	93
Durbhakula 等 ^[15] (2004)	20	髌	未描述	90
Etienne 等 ^[16] (2003)	32	髌	未描述	≈90
Chen 等 ^[10] (2015)	157	髌	非骨水泥/混合/全假体骨水泥涂抹 122 例 (78%)/31 例 (20%)/4 例 (2%)	91.7
Koo 等 ^[17] (2001)	22	髌	非骨水泥	95
Hsieh 等 ^[18] (2004)	122	髌	髌臼侧 107/119, 股骨侧 68/107 为非骨水泥	95
Fink 等 ^[19] (2009)	36	髌	非骨水泥	100
Houdek 等 ^[20] (2015)	57	髌	非骨水泥	84
Berend 等 ^[21] (2013)	189	髌	非骨水泥	83
Toulson 等 ^[22] (2009)	84	髌	混合 (44%), 非骨水泥 (43%), 骨水泥 (13%) “如果用骨水泥假体, 则添加抗生素, 标准剂量为 1.2 g 妥布霉素每袋骨水泥及 500 mg 万古霉素每袋骨水泥” 成功/失败为 3/3	95
Fehring 等 ^[2] (1999)	25	髌	非骨水泥。“我们在翻修中的选择指标与主流的选择指标类似。如果残留骨质量不允许骨长入也不能提供稳定固定, 我们建议骨水泥固定”	92
Romano 等 ^[23] (2012)	183	髌	非骨水泥, 平行的另一项无菌性松动的研究中, 同样全部使用非骨水泥 (Romano 2010)	94.6
Cabo 等 ^[24] (2011)	44	膝、髌	未描述	?
Puhto 等 ^[25] (2014)	107	膝、髌	未描述	94
Murillo 等 ^[26] (2008)	25	膝、髌	未描述	100
Bejon 等 ^[27] (2010)	152	膝、髌	庆大霉素混合骨水泥以及异体骨, 如需植骨	83
Tan 等 ^[28] (2016)	267	膝、髌	未描述	78
Mittal 等 ^[29] (2007)	37	膝	耐药菌, ALBC 全假体涂抹 33/37; 4 例再次感染	76
Watts 等 ^[30] (2014)	111	膝	骨水泥, 万古霉素和庆大霉素 [中位值 1 (0~2), 1.2 (0~2.4)], 分别为肥胖与非肥胖患者组	80(O) 97(NO)
Mahmud 等 ^[1] (2012)	253	膝	未描述	85
Haleem 等 ^[31] (2004)	96	膝	骨水泥	93.5
Kubista 等 ^[32] (2012)	368	膝	未描述	84
Hoell 等 ^[33] (2016)	59	膝	未描述	93.2
Brimmo 等 ^[34] (2016)	750	膝	未描述	83
Cha 等 ^[35] (2015)	76	膝	骨水泥, 1 g 万古霉素	76
Castelli 等 ^[36] (2014)	50	膝	未描述	92
Pelt 等 ^[37] (2014)	49	膝	未描述	75

且, 目前的研究中对感染治疗成功的定义、术后抗生素使用策略、负载释放抗生素的装置 (如珠链、异体骨等) 及其他手术策略方面等均没有统一性。同样的, George 等在近期发表的系统回顾中一期翻修的数据有类似的异质性^[9]。目前还没有一个随机对照研究可以回答上述问题。

总体来说, 非骨水泥髌关节假体是目前广泛使用并疗效良好的选择 (成功率 83%~95%)。而膝关节翻修术通常选择骨水泥假体且成功率相仿 (76%~93%, 表 2-5-12), 但膝关节翻修术选择非骨水泥或混合固定的比重也在逐渐增加^[8]。

很少有报道专门研究使用或不使用骨水泥的感染治愈率对比。在 Chen 等学者对人工髋关节感染二期翻修失败的临床危险因素的研究中,多因素分析显示骨水泥使用与否对感染治愈率无影响^[10]。Sánchez-Sotelo 等,回顾研究 169 例采用二期翻修治疗人工髋关节感染的病例^[11],在二期手术中,121 例股骨侧使用 ALBC 组件;其余股骨侧及所有病例髌臼侧均使用非骨水泥假体。10 年随访结果显示,股骨侧的固定方式,使用或不使用骨水泥,在感染治愈、假体松动或机械性失效方面并没有差异。作者认为,二期翻修手术中,股骨侧固定方式的选择基于术者的偏好以及对股骨骨量的评估^[11]。膝关节方面,Edward 等对 3 例骨水泥柄及 3 例非骨水泥柄的研究发现,因无菌性松动行再翻修率相似,再次感染率也无显著差异($P = 0.86$)。他们的结论为,膝关节二期翻修中干骺端固定非骨水泥柄的影像学失败率低于骨水泥固定柄。而是否使用骨水泥对再感染率则无影响。George 等的系统回顾中人工髋关节感染的一期翻修中,骨水泥固定与非骨水泥固定之间在感染治愈率方面无显著差异^[9]。

目前,翻修时使用 ALBC 能否提高感染治愈率尚不明确。氨基糖苷类及糖肽类抗生素是目前已知可以与骨水泥混合使用的^[12],两者的联合使用具有广泛的抗菌谱和良好的洗脱动力学,以便局部药物释放^[12]。万古霉素是治疗骨科感染最好的选择,因其对葡萄球菌株尤其是葡萄球菌的耐药菌株感染非常有效,而葡萄球菌是骨科感染中最常见的致病菌^[12]。总的来讲,低浓度 ALBC 的定义为 ≤ 4 g 抗生素/40 g PMMA,翻修中一般不高于该浓度,否则会影响骨水泥的机械强度^[12]。如果 ALBC 对治愈感染有效的话,还需要进一步研究最适合的抗生素种类和最佳浓度。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Bori G, Navarro G, Morata L, Fernandez-Valencia JA, Soriano A, Gallart X. Preliminary results after changing from two-stage to one-stage revision arthroplasty protocol using cementless arthroplasty for chronic infected hip replacements. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 527-532.
- [2] Fehring TK, Calton TF, Griffin WL. Cementless fixation in 2-stage reimplantation for periprosthetic sepsis. *J Arthroplasty*. 1999; 14: 175-181.
- [3] Engh CA, Glassman AH, Griffin WL, Mayer JG. Results of cementless revision for failed cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1988; 91-110.
- [4] Moreland JR, Bernstein ML. Femoral revision hip arthroplasty with uncemented, porous-coated stems. *Clin Orthop Relat Res*. 1995; 141-150.
- [5] Lawrence JM, Engh CA, Macalino GE, Lauro GR. Outcome of revision hip arthroplasty done without cement. *J Bone Joint Surg Am*. 1994; 76: 965-973.
- [6] Barrack RL, Folgueras AJ. Revision total hip arthroplasty: the femoral component. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995; 3: 79-85.
- [7] Wechter J, Comfort TK, Tatman P, Mehle S, Gioe TJ. Improved survival of uncemented versus cemented femoral stems in patients aged < 70 years in a community total joint registry. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 3588-3595.
- [8] Edwards PK, Fehring TK, Hamilton WG, Perricelli B, Beaver WB, Odum SM. Are cementless stems more durable than cemented stems in two-stage revisions of infected total knee arthroplasties? *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472: 206-211.
- [9] George DA, Logoluso N, Castellini G, Gianola S, Scarponi S, Haddad FS, et al. Does cemented or cementless single-stage exchange arthroplasty of chronic periprosthetic hip infections provide similar infection rates to a two-stage? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 553.
- [10] Chen SY, Hu CC, Chen CC, Chang YH, Hsieh PH. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic hip infection: mean follow-up of ten years. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 345475.
- [11] Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Hanssen AD, Cabanela ME. Midterm to longterm followup of staged reimplantation for infected hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 219-224.
- [12] Anagnostakos K. Therapeutic use of antibiotic-loaded bone cement in the treatment of hip and knee joint infections. *J Bone Jt Infect*. 2017; 2: 29-37.
- [13] Barrack RL. Rush pin technique for temporary antibiotic-impregnated cement prosthesis for infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002; 17: 600-603.
- [14] Dieckmann R, Schulz D, Gosheger G, Becker K, Daniilidis K, Streitburger A, et al. Two-stage hip revision arthroplasty with a hexagonal modular cementless stem in cases of periprosthetic infection. *BMC MusculoskeletDis*. 2014; 15: 398.
- [15] Durbhakula SM, Czajka J, Fuchs MD, Uhl RL. Spacer endoprosthesis for the treatment of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004; 19: 760-767.
- [16] Etienne G, Waldman B, Rajadhaksha AD, Ragland PS, Mont MA. Use of a functional temporary prosthesis in a two-stage approach to infection at the site of a total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A Suppl 4: 94-96.
- [17] Koo KH, Yang JW, Cho SH, Song HR, Park HB, Ha YC, et al. Impregnation of vancomycin, gentamicin, and cefotaxime in a cement spacer for two-stage cementless reconstruction in infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 882-892.
- [18] Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004; 86-a: 1989-1997.
- [19] Fink B, Grossmann A, Fuerst M, Schafer P, Frommelt L. Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1848-1858.
- [20] Houdek MT, Perry KI, Wyles CC, Berry DJ, Sierra RJ, Trousdale RT. Use of a modular tapered fluted femoral component in revision total hip arthroplasty following resection of a previously infected total hip: minimum 5-year follow-up. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 435-438.
- [21] Berend KR, Lombardi AV, Jr., Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 471: 510-518.
- [22] Toulson C, Walcott-Sapp S, Hur J, Salvati E, Bostrom M, Brause B, et al. Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1051-1060.
- [23] Romano CL, Romano D, Albisetti A, Meani E. Preformed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. Long-term results. *Hip Int*. 2012; 22 Suppl 8: S46-S53.
- [24] Cabo J, Euba G, Saborido A, Gonzalez-Panisello M, Dominguez MA, Agullo JL, et al. Clinical outcome and microbiological findings using antibioticloaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect*. 2013; 67: 82-84.
- [25] Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilähti JI, Syrjala HP. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1101-1104.
- [26] Murillo O, Euba G, Calatayud L, Dominguez MA, Verdager R, Perez A, et al. The role of intraoperative cultures at the time of reimplantation in the management of infected total joint arthroplasty. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 805-811.
- [27] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 569-575.
- [28] Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 1313-1319.
- [29] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1227-1231.
- [30] Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid obesity: a significant risk factor for failure of two-stage revision total knee arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: e154.
- [31] Haleem AA, Berry DJ, Hanssen AD. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 35-39.
- [32] Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2012; 36: 65-71.
- [33] Hoell S, Sieweke A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Ahrens H, et al. Eradication rates, risk factors, and implant selection in two-stage revision knee arthroplasty: a mid-term follow-up study. *J Orthop Surg Res*. 2016; 11: 93.

- [34] Brimmo O, Ramanathan D, Schiltz NK, Pillai AL, Klika AK, Barsoum WK. Irrigation and debridement before a 2-stage revision total knee arthroplasty does not increase risk of failure. *J Arthroplasty*. 2016; 31: 461-464.
- [35] Cha MS, Cho SH, Kim DH, Yoon HK, Cho HS, Lee DY, et al. Two-stage total knee Arthroplasty for prosthetic joint infection. *Knee SurgRelat Res*. 2015; 27: 82-89.
- [36] Castelli CC, Gotti V, Ferrari R. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer. *Int Orthop*. 2014; 38: 405-412.
- [37] Pelt CE, Grijalva R, Anderson L, Anderson MB, Erickson J, Peters CL. Two-stage revision TKA is associated with high complication and failure rates. *Adv Orthop*. 2014; 2014: 659047.
- [38] Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2730-2736.

Rafael Llopis, Nemandra A Sandiford, Daniel Kendoff, Amir Sandifort

问题 2: PJI 一期翻修术中使用钽金属加强块是否会影响后续的感染发生率?

建议: 一系列回顾性研究的结果提示,感染一期翻修术中使用钽金属加强块,可能对防止翻修术后的再次感染有保护作用。

证据等级: 中度。

代表投票: 同意: 58%;反对: 31%;弃权: 11%。简单多数,未达到共识。

阐释

细菌与骨科手术内植物材料之间的相互作用已是学者研究及争论的主题。Sheehan 等^[1]在动物模型中发现葡萄球菌属对不锈钢的黏附力要高于钛。骨小梁金属(钽涂层)因其更加优越的生物活性及良好的骨长入属性,起初在髌关节翻修中广泛应用。目前在初次关节置换中也获得了很好的早期临床效果^[2,3]。

已有学者假设钽金属可能具有抗菌能力。Schildhauer 等对比研究发现金黄色葡萄球菌对纯钽金属的黏附力显著低于钽涂层的不锈钢、商用纯钛及钛合金^[4]。然而,在以上的研究中,表皮葡萄球菌对这些金属的黏附力无显著差别。

Schildhauer 等同样检测到在钽金属存在的介质中人类白细胞活性明显高于其他金属^[5]。研究发现白细胞的高活性与金属表面的粗糙度存在直接关联,细胞因子的释放及吞噬活性在钽金属媒介中显著增高。

一项 144 例人工髌关节感染的临床研究中,回顾性对比分析翻修植入钽金属及钛金属的感染治愈率。钽金属内植物组术后再次感染率为 3.1%(2/64);钛金属植入物组为 17.5%(14/80)($P=0.006$)^[6]。一项膝关节翻修的研究中,21 例患者(15 例无菌性,5 例感染)植入干骺端钽金属杆。在平均 36 个月随访时,仅 1 例因感染再次拔除内植物,其他干骺端钽金属杆均显示良好的骨整合^[7]。这些临床研究的结果同样提示,在髌、膝关节翻修中使用钽金属内植物可能会起到抗感染的作用。

更新的一项来自 Harrison 的体外对照研究,对比钽金属与钛金属的固有抗菌特性。研究发现以上两种金属对抗金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌定植的能力并没有显著差异^[8]。

翻修手术中采用钽加强块进行髌臼侧重建已获得良好的中短期随访疗效。Klatte 等对人工髌关节感染行一

期翻修的病例进行了一项病例对照研究,来评估钽加强块是否能够降低术后感染复发率^[12]。该研究为回顾性对照研究,对照组间在感染的诊断标准、手术时间、输血率及术后抗生素使用方案之间无显著差异,结果为两组间感染复发率无显著差别(每组各有 2 例)。Klatte 的研究很有意思,但该研究病例数量较少,该中心在一期翻修手术技术及术后管理上具有大量的经验,微生物诊断专业准确可能都造成了这个研究结论。

大量文献确实发现钽金属在髌臼重建中具有巨大的优势,然而,没有明确证据表明钽金属加强块的植入在人工髌关节感染的一期翻修中可以降低感染复发率。

(曹力·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Sheehan E, McKenna J, Mulhall KJ, Marks P, McCormack D. Adhesion of Staphylococcus to orthopaedic metals, an in vivo study. *J Orthop Res*. 2004; 22: 39-43. doi: 10.1016/s0736-0266(03)00152-9.
- [2] Issack PS. Use of porous tantalum for acetabular reconstruction in revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95: 1981-1987. doi: 10.2106/JBJS.L.01313.
- [3] Levine B, Sporer S, Della Valle CJ, Jacobs JJ, Paprosky W. Porous tantalum in reconstructive surgery of the knee: a review. *J Knee Surg*. 2007; 20: 185-194.
- [4] Schildhauer TA, Robie B, Muhr G, Köller M. Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. *J Orthop Trauma*. 2006; 20: 476-484.
- [5] Schildhauer TA, Peter E, Muhr G, Köller M. Activation of human leukocytes on tantalum trabecular metal in comparison to commonly used orthopedic metal implant materials. *J Biomed Mater Res A*. 2009; 88: 332-341. doi: 10.1002/jbm.a.31850.
- [6] Tokarski AT, Novack TA, Parvizi J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Joint J*. 2015; 97-B: 45-49. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.34236.
- [7] Villanueva-Martinez M, De la Torre-Escudero B, Rojo-Manaute JM, Rios-Luna A, Chana-Rodriguez F. Tantalum cones in revision total knee arthroplasty. A promising short-term result with 29 cones in 21 patients. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 988-993. doi: 10.1016/j.arth.2012.09.003.
- [8] Harrison PL, Harrison T, Stockley I, Smith TJ. Does tantalum exhibit any intrinsic antimicrobial or antibiofilm properties? *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 1153-1156. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1309.R1.
- [9] Hasart O, Perka C, Lehnigk R, Tohtz S. [Reconstruction of large acetabular defects using trabecular metal augments]. *Oper Orthopädie Traumatol*. 2010; 22: 268-277. doi: 10.1007/s00064-010-8026-9.
- [10] Whitehouse MR, Masri BA, Duncan CP, Garbuz DS. Continued good results with modular trabecular metal augments for acetabular

- defects in hip arthroplasty at 7 to 11 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 521-527. doi: 10.1007/s11999-014-3861-x.
- [11] Gehrke T, Bangert Y, Schwantes B, Gebauer M, Kendoff D. Acetabular revision in THA using tantalum augments combined with impaction bone grafting. *Hip Int J Clin Exp Res Hip Pathol Ther.* 2013; 23: 359-365. doi: 10.5301/hipint.5000044.
- [12] Klatte TO, Kendoff D, Sabihi R, Kamath AF, Rueger JM, Gehrke T. Tantalum acetabular augments in one-stage exchange of infected total hip arthroplasty: a case-control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1443-1448. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.011.

Michael J. Petrie, Ian Stockley, Michael Kelly, Javad Parvizi

问题 3: 高度多孔化钽金属在关节翻修中的使用是否可以降低术后 SSI/PJI 复发的风险?

建议: 有一些证据表明在关节翻修手术中多孔化钽金属的使用可以降低术后 PJI 的发生风险,尤其在感染翻修中使用可以降低复发风险。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 51%;反对: 36%;弃权: 13%。简单多数,未达到共识。

阐释

非骨水泥髌臼组件在复杂髋关节翻修手术中的应用日益增多。该内植物也呈现了比骨水泥髌臼组件更好的临床效果: 更低的无菌性松动率、更少的骨溶解、骨折及感染等风险^[1]。翻修术中使用的非骨水泥髌臼主要为钛或者钽制。骨小梁金属(Zimmer Biomet, Warsaw, Indiana)内植物在复杂的重建手术中的使用与日俱增,特别是存在严重骨缺损的翻修手术。骨小梁金属是多孔化合物,由碳基骨架表面喷涂钽构成。多孔化钽喷涂具有很优良特性: 因其多孔化极增加了骨长入(75%~85%);与骨松质弹性模量相近(2.5~3.9 MPa)减少了内植物的应力遮挡;合适的表面摩擦度($\mu=0.88$)减少了与骨之间的微动^[2]。多孔金属加强块的优点在于允许宿主骨的直接骨长入,不会出现骨吸收,避免疾病传播和易得性。有文献报道,在重建手术使用钽金属随访结果优于其他非骨水泥组件,而根据大量的动物试验及临床研究,可以解释为钽金属能获得最好的骨整合^[2-4]。

对比多孔化钽金属与其他非骨水泥金属中短期随访数据,钽金属更优^[4,5]。Flecher 等报道随访 64 个月假体总体生存率为 92.3%,没有出现任何无菌性松动^[6]。Clement 等也报道了同样的结果,随访 5 年假体生存率 92%,未出现任何影像学松动^[7]。良好的数据随着使用年限及随访时间的增加,也在不断涌现。Whitehouse 等对一系列使用钽杯+钽加强块的患者进行 10 年随访,假体生存率为 92%^[8];此外,还有对使用钽金属 cup-cage 重建技术的患者进行的 5 年及 10 年随访,假体生存率分别为 93%及 85%^[9]。

梅奥中心的 Wegrezn 设计的随机对照研究,在初次 THA 中植入多孔化钽金属(45 例)及多孔涂层钛(41 例),最少随访 10 年,两组均获得了良好的随访数据,钽金属组 100%获得的骨整合,没有因骨溶解的、影像学或无菌性松动而行的臼杯翻修。钛金属组 1 例患者(2%)在随访至 12

年时因无菌性松动而翻修。最末次随访中进行影像学评估,钽金属组 4%的髌臼杯有透亮线,钛金属组为 33% ($P<0.0001$),而透亮线的存在增加了未来无菌性松动和翻修的风险^[10]。该结果与 Rothman 中心的随访研究类似: 在与钽金属组的对比中,他们在钛金属组发现更多区域出现透亮区($P=0.02$)。后期翻修中发现,这些患者均有重度骨缺损(Paprosky 2C、3A、3B)^[11]。类似的研究中, Jafari 等报道了两组同样良好的生存率,组间无显著差异。

Klatte 等在一项平均随访 3 年的回顾性病例对照研究中发现,PJI 一期翻修中使用钽金属加强块,对再次感染率或其他短期并发症并无预防作用,作者建议仍需进一步研究评估假体长期生存率^[12]。

有报道称,钽金属材料可能在抵抗感染发展方面优于钛金属。近期发布的一项回顾性研究包括了 996 例感染翻修患者,对比使用钽金属及钛金属的再感染率^[13],研究结果显示翻修中使用钽金属的全因翻修率明显低于钛金属(4.4% vs. 9.9%, $P<0.001$)。这个优势在髋关节感染翻修中更显著(144 例),再感染率在钽金属组更低(3.1% vs. 17.5%, $P=0.006$)。

目前有 3 种假设对以上的临床观察结果进行解释: ① 钽金属较钛金属有更好且更快的骨整合,因此假体与骨之间的缝隙与“死腔”会很快被骨长入填充。此外,成骨细胞可能更容易黏附在假体表面,从而不给细菌黏附的机会。② 因为钽金属在形态学上是三维结构,与平坦的定植表面相比,微生物可能更难在三维结构的表面定植发展并形成生物膜。③ 钽金属的表面化学特质可能对感染微生物形成抵抗^[13]。

细菌对外科植入金属材料的黏附是造成假体局部感染最重要的毒力因素,也是细菌在内植物上形成生物膜的先决条件。一项来自德国的体外实验,尝试对比观察细菌在不同金属表面的黏附力,包括钽金属及其他骨科常用内植物金属材料。Schildhauer 等报道金黄色葡萄球菌对纯钽的黏附力明显低于钛合金($P<0.05$)^[14]。

来自 Sheffield 的一项体外研究, 尝试去确定钽金属是否具备内在的抗微生物或抗生物膜形成的能力。实验采用钽金属及钛金属, 消毒后低剂量接种金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌, 共同孵育 24 小时, 然后在 Mueller-Hinton 培养基上进行 CFU 计数。通过计数 CFU, 两种金属间无论在抗微生物及抗生物膜形成的活性上均无统计学差异, 因而使人对以上的后两种假设产生怀疑^[15]。

由于大多数研究报道都来自单中心, 因此病例量会有局限性。大宗的注册数据可能更有说服力及预见性。Matharu 等回顾并对比了初次 THA 中使用钽髌臼杯和非钽涂层髌臼杯患者的后续翻修率^[16], 病例来源于英格兰及威尔士国家关节注册系统, 5 年随访数据表明钽金属病例序列翻修率明显低于其对比组: ① 全因翻修率 (1.0% vs. 1.8%, $P < 0.001$); ② 髌臼侧无菌性松动的翻修率 (0.1% vs. 0.2%, $P = 0.029$); ③ 感染翻修率 (0.5% vs. 0.9%, $P = 0.001$)^[16]。

Laaksonen 等报道了一项跨国合作研究, 回顾性调取澳大利亚及瑞典国家关节注册数据, 来评估髌关节翻修术中钽金属及其他非骨水泥假体的再翻修危险因素。该研究纳入 2 442 例使用钽杯初次全髌关节翻修者, 4 401 例使用其他非骨水泥杯的初次全髌关节翻修者, 两组患者均达到了 7 年的随访, 7 年内因各种原因进行再翻修率在两组间相差不大 [86% (钽杯组) 和 87% (对照组), $P = 0.64$], 7 年内因感染进行再翻修率两组均为 97%。因此并不能说明钽金属能降低感染所致的再翻修^[17]。

总体来说, 在髌关节翻修中使用高度多孔化钽金属获得了良好的效果; 比起使用钛金属组, 其术后 PJI 发生率更低。但是, 该现象的原因目前还没有合理的解释, 该领域我们还有很多的工作要做。

(曹力·译 陈继营·审核)

参考文献:

[1] Della Valle CJ, Shuaipaj T, Berger RA, Rosenberg AG, Shott S, Jacobs JJ, et al. Revision of the acetabular component without cement after total hip arthroplasty. A concise follow-up, at fifteen to nineteen years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 1795 -

1800. doi: 10.2106/JBJS.D.01818.
- [2] Hanzlik JA, Day JS. Acknowledged Contributors; Ingrowth Retrieval Study Group. Bone ingrowth in well-fixed retrieved porous tantalum implants. *J Arthroplasty.* 2013; 28: 922 - 927. doi: 10.1016/j.arth.2013.01.035.
- [3] Bobyň JD, Stackpool GJ, Hacking SA, Tanzer M, Krygier JJ. Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Joint Surg Br.* 1999; 81: 907 - 914.
- [4] Sporer SM, Paprosky WG. The use of a trabecular metal acetabular component and trabecular metal augment for severe acetabular defects. *J Arthroplasty.* 2006; 21: 83 - 86. doi: 10.1016/j.arth.2006.05.008.
- [5] Del Gaizo DJ, Kancherla V, Sporer SM, Paprosky WG. Tantalum augments for Paprosky IIIA defects remain stable at midterm followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 395 - 401. doi: 10.1007/s11999-011-2170-x.
- [6] Flecher X, Appy B, Parratte S, Ollivier M, Argenson J-N. Use of porous tantalum components in Paprosky two and three acetabular revision. A minimum five-year follow-up of fifty-one hips. *Int Orthop.* 2017; 41: 911 - 916. doi: 10.1007/s00264-016-3312-2.
- [7] Clement RGE, Ray AG, MacDonald DJ, Wade FA, Burnett R, Moran M. Trabecular metal use in Paprosky type 2 and 3 acetabular defects: 5-year follow-up. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 863 - 867. doi: 10.1016/j.arth.2015.10.033.
- [8] Whitehouse MR, Masri BA, Duncan CP, Garbus DS. Continued good results with modular trabecular metal augments for acetabular defects in hip arthroplasty at 7 to 11 years. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 521 - 527. doi: 10.1007/s11999-014-3861-x.
- [9] Mäkinen TJ, Fichman SG, Watts E, Kuzyk PRT, Safir OA, Gross AE. The role of cages in the management of severe acetabular bone defects at revision arthroplasty. *Bone Joint J.* 2016; 98 - B: 73 - 77. doi: 10.1302/0301-620X.98B1.36307.
- [10] Wegryzn J, Kaufman KR, Hanssen AD, Lewallen DG. Performance of porous tantalum vs. titanium cup in total hip arthroplasty: randomized trial with minimum 10-year follow-up. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 1008 - 1013. doi: 10.1016/j.arth.2015.01.013.
- [11] Jafari SM, Bender B, Coyle C, Parvizi J, Sharkey PF, Hozack WJ. Do tantalum and titanium cups show similar results in revision hip arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 459 - 465. doi: 10.1007/s11999-009-1090-5.
- [12] Klatte TO, Kendoff D, Sabihi R, Kamath AF, Rueger JM, Gehrke T. Tantalum acetabular augments in one-stage exchange of infected total hip arthroplasty: a case-control study. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1443 - 1448. doi: 10.1016/j.arth.2014.01.011.
- [13] Tokarski AT, Novack TA, Parvizi J. Is tantalum protective against infection in revision total hip arthroplasty? *Bone Joint J.* 2015; 97 - B: 45 - 49. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.34236.
- [14] Schildhauer TA, Robie B, Muhr G, Köller M. Bacterial adherence to tantalum versus commonly used orthopedic metallic implant materials. *J Orthop Trauma.* 2006; 20: 476 - 484.
- [15] Harrison PL, Harrison T, Stockley I, Smith TJ. Does tantalum exhibit any intrinsic antimicrobial or antibiofilm properties? *Bone Joint J.* 2017; 99 - B: 1153 - 1156. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1309.R1.
- [16] Matharu GS, Judge A, Murray DW, Pandit HG. Trabecular metal acetabular components reduce the risk of revision following primary total hip arthroplasty: a propensity score matched study from the national joint registry for England and Wales. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 447 - 452. doi: 10.1016/j.arth.2017.08.036.
- [17] Laaksonen I, Lorimer M, Gromov K, Rolfson O, Mäkelä KT, Graves SE, et al. Does the risk of re-revision vary between porous tantalum cups and other cementless designs after revision hip arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 3015 - 3022. doi: 10.1007/s11999-017-5417-3.

5.8 挽救性手术

Mohammad Ghazavi, Hamidreza Yazdi

问题 1: 对于慢性膝关节 PJI, 膝关节融合术 (knee arthrodesis, KA) 与膝上截肢术 (above-knee amputation, AKA) 在疗效和生存率上有没有区别?

建议: 有区别, 在治疗 TKA 后慢性 PJI 时, AKA 相对于 KA 表现为功能较差, 且病死率较高。

证据等级: 中等。

代表投票：同意：82%；反对：13%；弃权：5%。绝对多数，强烈共识。

阐释

Pring 等于 1988 年最早报道了挽救性手术的效果，他们回顾了 23 例 TKA 术后失败后接受 AKA 的患者，结果显示最终超过一半的患者只能坐轮椅^[1]。Isiklar 等回顾 9 例因 TKA 术后多次翻修失败行 AKA 的 8 名患者，平均随访 2.5 年，只有 2 例患者可以靠助行器行走，1 例患者需要穿戴假肢。他们认为早期尝试 KA 并保留骨量可以预防膝上截肢带来的不良预后^[2]。Sierra 等回顾了 1970~2000 年的 18 443 名 TKA 病例，他们发现其中 67 例患者 (0.36%) 最终接受了 AKA，而这其中的 19 例患者是由于感染不能得到有效控制。因此，AKA 患者的功能较差，另外，相当多的患者难以匹配合适的假肢，即便找到合适的假肢也难以获得独立活动能力^[3]。

Blom 等回顾了 69 例翻修病例，发现其存在 5.8% 的感染率，其中 2 例接受 KA 的感染病例其牛津评分与接受二期翻修的患者大致相同^[4]。Fedorka 等回顾性总结了 35 例 TKA 感染后接受 AKA 的患者，平均随访 39 个月，其中 15 例患者去世，11 例患者需要再手术，剩余 8 名患者安装假肢并重获行走功能^[5]。Chen 等回顾性研究了 20 例 KA 患者的功能，并且与之前报道的 6 例 TKA 后感染接受 AKA 的患者对比，结果发现在 SF-12 量表的生理和心理评分中，KA 的评分更高。同时在社区活动人数统计中，KA 患者数量在增加，AKA 患者在减少。最后他们总结认为，对 TKA 后复发感染患者，KA 比 AKA 能给予患者更好的功能和疗效^[6]。Khanna 等总结了 2000~2013 年中 9 例因 TKA 反复感染而接受 AKA 的患者，他们通过 SF-12 量表分析了这些患者的功能水平，而且通过问卷调查询问患者满意度。其中 6 名患者安装了合适假肢，其中 4 例可以穿戴超过 1 小时。尽管功能不佳，所有的患者还是认为 AKA 后的状态比术前更满意。因此，该学者认为，对于 TKA 后慢性假体感染伴有多发疾病、多次翻修失败、软组织损伤、连续骨缺损或严重血管疾病的患者，建议行 AKA^[7]。

Rodríguez-Merchán 等回顾了 10 篇对比 TKA 失败后 AKA 和 KA 的文献，发现相当多的膝上截肢患者从未找到适合的假肢，即使少部分患者安装了合适的假肢，也很少能够获得独立活动能力。同时他们也报道了只有 50% 的患者在 AKA 后可以走路，而 KA 患者至少可以在家中步行活动，大多数关节融合患者也可以获得日常独立生活能力。该学者总结认为：由于 AKA 后患者功能较差，而 KA 患者有更好的功能和行走状态，所以强烈建议 KA 作为 TKA 感染后治疗失败的首要治疗选择^[8]。

Johnson 和 Bannister 总结了 25 例膝关节感染病例，末次随访后发现 92% (11/12) 膝关节感染得到了控制，KA 是缓解疼痛和控制感染最成功的治疗方法^[9]。

Rohner 报道了一篇罕见的 KA 后疗效不满意的病例，26 例置入髓内钉的膝关节融合患者中，有 50% 存在持续性感染，73% 存在持续性疼痛。所有的评分结果显示患者生活质量严重降低。他们认为，对 TKA 翻修术后感染控制失败的患者采用髓内钉融合术是存在疑问的^[10]。

Carr 等报道了 2005~2012 年间，国家数据库中的 2 634 例 TKA 感染后 KA 患者及 5 001 例 TKA 感染后 AKA 患者。经研究发现，越来越多的高龄和合并多种内科疾病患者接受了 AKA，而不是 KA。同时他们也发现膝上截肢患者术后存在更多全身并发症、更长的住院时间、更高的 90 天再入院率和更高的院内病死率。但是，关节融合存在更显著的术后感染风险^[11]。

Son 等通过使用国家医保数据库及国家住院索赔数据库查阅了 2005~2014 年 TKA 感染后翻修病例，在这个含有 44 466 名患者的队列研究中发现了 1 182 例 KA 患者和 1 864 例 AKA 患者^[12]。研究的目的是明确与 KA 和 AKA 相关的发生率、危险因素和病死率。他们发现，自 2005 年以来 KA 和 AKA 数量均呈下降趋势。与 KA 相关的临床风险因素有急性肾衰竭、肥胖、其他感染相关的翻修手术。与 AKA 相关的因素有高 Charlson 合并症指数、肥胖、下肢深静脉血栓和额外的翻修手术等，同时 AKA 也是致死独立危险因素。在修正年龄、内科合并症和其他因素后，AKA 患者病死率更高。KA 组患者的死亡风险相对于翻修患者并无区别^[12]。

George 等回顾了 53 例 TKA PJI 后接受 AKA 的患者，以确定患者步行状态的预测因素，进而阐述这一术式对于患者整体的健康影响，平均随访 29 个月后，43 名患者健在，而且可以直接联系上其中 28 位患者。另外 14 名患者残肢端存在感染。总计 47% 的患者无法行走，对比截肢前功能没有改善。其中男性和术前在家中的步行状态是 AKA 后行走功能的独立预测因素^[13]。

Hungerer 等使用下肢功能评分 (lower extremity functional score, LEFS) 和患者 SF-12，对 2003~2012 年间 TKA 感染后接受 KA 的 81 例患者和 AKA 的 32 例患者的功能、并发症和生存质量进行对比。在平均 55 个月的随访后，发现 AKA 患者的再感染率较高 (35% vs. 22%)。接受 AKA 和 KA 患者表现出相同的功能水平和生活质量。特别是 10 名 AKA 患者佩戴了由微处理器控制的膝关节假肢，这种设备对功能的改善明显优于其他截肢患者 ($P < 0.01$) 和膝关节融合患者 ($P < 0.01$)。所以学者认为 AKA 对身心状态良好的患者是较为合适的治疗选择^[14]。

Wu 等对文献进行了系统评价和决策分析，以明确在 TKA 感染后接受二期翻修失败后，哪种治疗手段更有可能为患者带来最好的生活质量。大多数病例和综述一致支持 AKA 将带来较低的功能水平和较高的病死率。根据

这些数据,作者认为:当患者出现TKA感染二期翻修失败时,应该充分考虑行KA。KA更有可能控制感染,而且可以在残余骨量足够,并且再经历二期翻修成功率较低时(即存在耐药菌、抵抗力差和软组织覆盖不足)尽可能使患者功能最优化^[15]。

Kohn等回顾了过去10年期间的文献,他们发现TKA感染后KA与并发症密切相关。该评价显示,股骨远端和胫骨近端的骨丢失是最重要的预后影响因素^[16]。

此外,Parvizi等最近的一篇文章报道:假体取出术后不再进行二期假体植入,可通过KA或AKA来根除顽固性PJI。他们认为:未来的设备创新如经皮假体装置,可能会改善现有技术和设备,并允许接受膝上截肢的患者实现生活自理^[17]。

(朴尚/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Pring DJ, Marks L, Angel JC. Mobility after amputation for failed knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1988; 70: 770-771.
- [2] Isiklar ZU, Landon GC, Tullos HS. Amputation after failed total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 299: 173.
- [3] Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-knee amputation after a total knee replacement: prevalence, etiology, and functional outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A(6): 1000-1004.
- [4] Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. Infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 688-691.
- [5] Fedorka CJ, Chen AF, McGarry WM, Parvizi J, Klatt BA.

- Functional ability after above-the-knee amputation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 1024-1032. doi: 10.1007/s11999-010-1577-0.
- [6] Kinback NC, Heyl AE, et al. Better function for fusions versus above-the-knee amputations for recurrent periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2737.
- [7] Khanna V, Tushinski DM, Soever LJ, et al. Above knee amputation following total knee arthroplasty: when enough is enough? *J Arthroplasty.* 2014; 25: 890.
- [8] Rodriguez-Merchan EC. Knee fusion or above-the-knee amputation after failed two-stage reimplantation total knee arthroplasty. *Arch Bone Jt Surg.* 2015; 3: 241-243.
- [9] Johnson DP, Bannister GC. The outcome of infected arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1986; 68: 289-291.
- [10] Rohner E, Windisch C, Nuetzmann K, Rau M, Arnhold M, Matziolis G. Unsatisfactory outcome of arthrodesis performed after septic failure of revision total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 298-301.
- [11] James B. Carr II, Brian C. Werner, James A. Browne, Trends and outcomes in the treatment of failed septic total knee arthroplasty: comparing arthrodesis and above-knee amputation. *J Arthroplasty.* 2016; 31: 1574-1577.
- [12] Son MS, Lau E, Parvizi J, Mont MA, Bozic KJ, Kurtz S. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 2905-2913. doi: 10.1007/s11999-017-5285-x.
- [13] Jaibon George, Jared M. Newman, Joseph W. Caravella, Alison K. Klika, Wael K. Barsoum, Carlos A. Higuera. Predicting functional outcomes after above knee amputation for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016; 32: 532-536.
- [14] Hungerer S, Kiechle M, von Rüden CHungerer et al. Knee arthrodesis versus above-the-knee amputation after septic failure of revision total knee arthroplasty: comparison of functional outcome and complication rates. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18: 443.
- [15] Chia H. Wu, Chancellor F. Gray, and Gwo-Chin Lee. Arthrodesis should be strongly considered after failed two-stage reimplantation TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2014; 472: 3295-3304.
- [16] Kohn D, Schmolke S. Arthrodesis following revision of a knee endoprosthesis. Literature review 1984-1994. *Orthopade.* 1996; 25: 153-157.
- [17] Parvizi J, Zmistowski B, Adeli B. Periprosthetic joint infections: treatment options. *Orthopedics.* 2010; 33: 659.

Timothy L. Tan, Javad Mortazavi

问题 2: 在挽救性手术(如截肢或关节融合)前,可以尝试多少次翻修手术?

建议: 二期翻修失败的患者再次接受二期翻修术一般效果不佳。再次二期翻修失败似乎取决于患者状态和肢体情况。因此,在决定是否让患者接受再翻修时,应考虑患者的内科合并症和期望值。第三或第四次的再翻修结果是不乐观的。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 88%;反对: 10%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

在美国,二期翻修术仍然是治疗慢性PJI的首选方法。经报道的二期翻修术成功率为70%~90%。然而,为治疗PJI而多次进行翻修手术的患者存在显著的发病率和病死率^[1,2]。此外,这些患者状态通常非常差。

文献中有研究表明,首次二期翻修术后失败的效果不佳。Kheir等研究发现,在接受二期翻修的患者中,只有65%的病例再植入假体,最后获得成功的仅61.6%。此外,在14例未再植入假体的患者中,保留占位器6例,截肢5例,PJI相关死亡2例和关节融合1例^[3]。Kalra等报道了一项类似的队列研究,其中36.4%(4/11)的患者在二期翻修失败后又接受了再翻修手术^[4]。

Azzam的研究结果显示,18例患者中有4例(22.2%)

二期翻修失败后发生复发感染或持续感染^[5]。该系列病例中,两名患者接受了第三次的二期翻修术,两年均无感染。此外,Fehring等发现45例再次二期翻修患者中,22例(49%)因复发感染而接受第三次翻修^[6]。之后的一项研究还评估了失败的风险因素,发现较差的全身健康状态和肢体条件会增加失败风险。当按患者全身健康状态评级进行分层时,因再感染进行翻修的患者中,无受损因素的患者(A型)中有30%,合并1~2个受损因素的患者(B型)中有48%,全身健康状态明显较差的患者(C型)中有75%。此外,Backe等还研究了首次二期翻修失败的12例患者,包括9例再次二期翻修和3例关节融合术,两组中都没有发生再感染。尽管3例关节融合患者的融合位置良好,但仍然对肢体情况不满意^[6]。再次二期翻修失败的患者中,查明的病原体通常与首次二期翻修时查明的病原

体不同^[6]。

虽然两次二期翻修的疗效众所周知,但关于三次和四次二期翻修的预期结果的文献很少。而了解首次二期翻修后失败的风险因素可能有助于确定哪些患者最适合再次二期翻修。对于内科并发症多、耐药菌感染或治疗效果差的病原体(如真菌或肠球菌 PJI)的患者,应考虑施行挽救性手术。

(朴尚/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

[1] Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection

is associated with a high rate of infection control but high mortality. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 510-518. doi: 10.1007/s11999-012-2595-x.

[2] Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg.* 2015; 97: 1495-1502.

[3] Kheir MM, Tan TL, Gomez MM, Chen AF, Parvizi J. Patients with failed prior two-stage exchange have poor outcomes after further surgical intervention. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1262-1265. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.008.

[4] Kalra KP, Lin KK, Bozic KJ, Ries MD. Repeat 2-stage revision for recurrent infection of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 880-884. doi: 10.1016/j.arth.2009.12.010.

[5] Azzam K, McHale K, Austin M, Purtill JJ, Parvizi J. Outcome of a second twostage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1706-1714. doi: 10.1007/s11999-009-0739-4.

[6] Backe HA, Wolff DA, Windsor RE. Total knee replacement infection after 2-stage reimplantation; results of subsequent 2-stage reimplantation. *Clin Orthop Relat Res.* 1996: 125-131.

Michael Patzakis, Eoin Sheehan

问题 3: 对于持续感染的患者,什么手术可以替代髋关节离断术?

建议: 当使用肿瘤假体也无法使髋关节获得重建时,可进行髋关节切除成形术代替髋关节离断术。髋关节离断术应当仅限于用在患有全身性败血症和(或)下肢软组织严重感染的患者,对于这类患者来说,接受髋关节离断术是挽救生命的措施中的一部分。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 93%;反对: 4%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

髋关节离断术是非肿瘤性关节炎的最后治疗选择,其适应证包括坏死性软组织感染、气性坏疽和危及生命的感染^[1]。Fenelon 等^[2]报道了 11 例关节置换失败导致的髋关节离断术病例,其原因主要包括软组织和骨骼的严重感染、骨量丢失或血管损伤。

无论有无感染,关节置换和翻修后失败导致的大量骨丢失都是一个巨大的挑战。Fountain 等^[3]报道在过去 25 年内,有 14 例患者在翻修出现并发症后,采用了全股骨置换术作为保肢手术。其治疗的适应证包括根除 PJI,治疗感染性假体周围骨折,大量骨丢失导致延长杆无法使用、复发性脱位或以上综合情况。最后 6 名患者未出现并发症,3 名患者发生感染,5 名患者术后反复脱位,8 名患者无明显疼痛,而其他 8 名患者持续疼痛且需要长期服用阿片类药物。患者的功能总体得到改善,其中 4 名患者的改善率达到 75%。

Parvizi 等^[4]回顾了 48 例接受或不接受骨移植的组配式肿瘤假体的患者。22 例患者获得了良好的功能预后,10 例患者的疗效良好,11 例患者的预后较差。在至少 2 年的随访期结束前,有 3 名患者死亡。他们的结论是,对于骨质严重受损的患者,由于常规假体无法实现充分固定,因此,建议选择组配式肿瘤假体。

Smolders 等^[5]回顾了使用组配式肿瘤和翻修系统

(MUTARS[®], Implantcast GmbH, Buxtehude, Germany) 治疗的 25 名患者。HHS 评分从术前的 28 分提高到术后的 81 分,其中 24% 的患者出现并发症。

Berend 等^[6]报道了 59 名患者因翻修失败最终接受了全股骨置换术。该手术的适应证包括多次髋/膝翻修、假体周围股骨骨折或多次根治性清创手术后复发感染。平均随访时间为 4.8 年。平均 HHS 疼痛评分占到 44 分中的 34 分。98% 行走功能良好,43% 使用辅助设备或手杖亦可获得良好功能。有 18 例并发症或再次手术(30.5%)。8 名患者发生感染,7 名患者发生脱位。

Shih 等^[7]评估了 12 例因 THA 失败后股骨近端大量骨缺损而行股骨近端肿瘤假体植入的患者。平均随访 6 年后,8 名(67%)患者效果满意,1 名患者效果良好,3 名患者效果不佳。并发症发生率较高,有 5 例(42%)发生脱位,4 例(33%)深部感染,1 例(8%)异位骨化,1 例大转子移位和 1 例无菌性松动引起脱位。其中 3 例患者永久性的假体取出以治疗复发感染。

Artiaco 等^[8]报道了 THA 感染后的翻修中使用肿瘤假体治疗严重股骨缺损和感染的 5 名患者,将其结果与使用肿瘤假体治疗严重股骨丢失和感染的 4 项研究进行了比较,其中一项研究数据不充分,剩余三项用于比较。结果 5 名患者中 4 名获得感染根除,Harris 髋关节平均得分为 74 分,而与之比较的三项文献研究中有 20 例患者为 75 分。文献综述组有 6 例(33%)患者复发感染,20 例中

有 8 例(40%)出现并发症。他们表示,在 THA 术后感染伴有严重股骨缺损的情况下,使用肿瘤假体进行翻修具有很高的并发症风险,因此,如果其他外科治疗手段不可行时,使用肿瘤假体进行翻修应慎重考虑,并应对患者进行充分评估。

Friesecke 等^[9]评估了在 100 例无感染翻修患者中植入全股骨假体的结果,平均随访 5 年,65 名患者(68%)未出现并发症,12 例(12%)发生深部感染,3 例发生假体失败,1 例发生腓神经麻痹(1%)。平均 Enneking 髌关节功能评分术前为 1.25 分,术后 3.29 分。平均 Enneking 膝关节评分为术前 2.09 分和术后 3.29 分。他们得出结论,全股骨置换术适用于翻修中广泛骨丢失的患者,虽然感染率很高,但总体上髌关节和膝关节 Enneking 功能评分结果良好。

Gebart 等^[10]报道了 45 例采用 MUTARS® (Implantcast GmbH, Buxtehude, Germany) 假体进行翻修的患者,平均随访 39 个月,8 例(18%)出现并发症,1 例脱位,2 例无菌性松动和 5 例复发感染。Harris 髌关节评分为术前 3.0 分,术后 78 分。Castellanos 等^[11]报道了 78 例髌关节置换术后感染患者的 5 年随访结果,这些患者接受了感染假体取出术。86% 的患者感染得到控制,83% 的患者对疼痛缓解效果满意。

Ganse 等^[12]报道 18 例髌关节,平均随访 52 个月。13 例髌关节接受二期翻修,5 例患者接受假体取出术。他们报道两组之间的 Harris 髌关节评分没有差异,平均为 60 分。Cordero-Ampuero 等^[13]回顾了文献中髌关节感染假体取出的手术结果,结论显示满意度差异很大(13%~83%),80%~100% 的患者感染消退。失败的风险因素包括类风湿性关节炎、MRSA 和肠球菌感染以及骨水泥存留。据报道,16%~33% 的患者疼痛严重,24%~53% 中度,76% 为轻度。29% 的患者能够独立行走,45% 的老年患者无法行走。Harris 髌关节评分为 25~64 分。

Korim 等^[14]在非肿瘤性近端股骨置换术的系统评价中,报道了 14 项研究,平均随访 4 年(0~14 年),共 356 例行近端股骨置换术。最常见的并发症是脱位(15.7%)和感染(7.6%),病死率为 0~40%。

总之,目前存在几种代替髌关节离断术的治疗手段,包括假体取出和肿瘤假体植入,例如有或没有同种异体骨移植的股骨近端和全股骨关节置换术。然而,由于证据不足和随访时间短,这些手术的效果和适应证仍不明确。需要进一步开展更高水平的研究,以更好地指导在这些复杂临床情况中的治疗。

(朴尚/周勇刚·译 陈继营·审核)

参考文献:

- [1] Zalavras CG, Rigopoulos N, Ahlmann E, Patzakis MJ. Hip disarticulation for severe lower extremity infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1721–1726. doi: 10.1007/s11999-009-0769-y.
- [2] Fenelon GC, Von Foerster G, Engelbrecht E. Disarticulation of the hip as a result of failed arthroplasty. A series of 11 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1980; 62-B: 441–446.
- [3] Fountain JR, Dalby-Ball J, Carroll FA, Stockley I. The use of total femoral arthroplasty as a limb salvage procedure; the Sheffield experience. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 663–639. doi: 10.1016/j.arth.2006.11.017.
- [4] Parvizi J, Tarity TD, Slenker N, Wade F, Trappier R, Hozack WJ, et al. Proximal femoral replacement in patients with non-neoplastic conditions. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1036–1043. doi: 10.2106/JBJS.F.00241.
- [5] Schmolders J, Koob S, Schepers P, Gravius S, Wirtz DC, Burger C, et al. [The role of a Modular Universal Tumour and Revision System (MUTARS®) in lower limb endoprosthetic revision surgery — outcome analysis of 25 patients]. *Z Orthop Unfall.* 2017; 155: 61–66. doi: 10.1055/s-0042-114704.
- [6] Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 510–518. doi: 10.1007/s11999-012-2595-x.
- [7] Shih ST, Wang JW, Hsu CC. Proximal femoral megaprosthesis for failed total hip arthroplasty. *Chang Gung Med J.* 2007; 30: 73–80.
- [8] Artiaco S, Boggio F, Colzani G, Titolo P, Zoccola K, Bianchi P, et al. Megaprotheses in the revision of infected total hip arthroplasty. Clinical series and literature review. *Bull Hosp Jt Dis.* 2015; 73: 229–232.
- [9] Friesecke C, Plutat J, Block A. Revision arthroplasty with use of a total femur prosthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87: 2693–2701. doi: 10.2106/JBJS.D.02770.
- [10] Gebert C, Wessling M, Götz C, Gosheger G, Harges J. The Modular Universal Tumour and Revision System (MUTARS®) in endoprosthetic revision surgery. *Int Orthop.* 2010; 34: 1261–1265. doi: 10.1007/s00264-010-1007-7.
- [11] Castellanos J, Flores X, Llusà M, Chiriboga C, Navarro A. The Girdlestone pseudarthrosis in the treatment of infected hip replacements. *Int Orthop.* 1998; 22: 178–181.
- [12] Ganse B, Behrens P, Benthien JP. Two-stage hip revision arthroplasty; the role of the excision arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2008; 18: 223–228. doi: 10.1007/s00590-007-0290-5.
- [13] Cordero-Ampuero J. Girdlestone procedure; when and why. *Hip Int.* 2012; 22 Suppl 8: S36–S39. doi: 10.5301/HIP.2012.9568.
- [14] Korim MT, Esler CNA, Ashford RU. Systematic review of proximal femoral arthroplasty for non-neoplastic conditions. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 2117–2121. doi: 10.1016/j.arth.2014.06.012.

5.9 抗微生物治疗

Sujith Konan, Lars Frommelt, Christian Lausmann, Thorsten Gehrke, Andrea Volpin

问题 1: PJI 在一期翻修术后,推荐的抗生素使用持续时间是多长?

建议: 在人工关节一期翻修术后,静脉注射抗生素应该持续 10~14 天,之后改成口服抗生素。一般来说,抗生素总的持续使用时间为 4~6 周。

证据水平：有限。

代表投票：同意：73%；反对：23%；弃权：4%。绝对多数，强烈共识。

阐释

人工关节二期翻修术是治疗慢性 PJI 的首选方法。然而，一期翻修术越来越受欢迎，显示出在感染控制上与二期翻修旗鼓相当的结果，并且相比二期翻修能为患者带来诸多便利^[1-3]。遗憾的是，研究一期翻修术后抗生素应用问题的文献有限。此外，二期翻修术后抗生素治疗的持续时间也没有十分明确。

大多数与一期翻修术有关的研究强调了术前鉴定出感染病原的重要性^[4-11]。这一点非常重要，其原因有很多，包括能够在再植入期间向 PMMA 骨水泥中添加合适的抗生素，以及术后给予合适的抗生素。一期翻修术后的抗生素治疗通常以基于感染性病原体抗菌谱的抗生素静脉用药开始。抗生素静脉用药通常持续几天，如果合适的话再用口服的药物代替。在术后期间，根据术中标本的病原体药敏结果调整抗生素用药方案。以类似二期翻修术的方式，根据病原体和其药物敏感性选择抗生素，随后继续使用 4~6 周^[6,10,12-14]。

一些学者认为需要持续应用抗生素治疗，直到炎症标志物(CRP 和 ESR)以及营养标志物(如血浆白蛋白浓度)恢复到稳定区间(90%病例中正常化水平)^[10]。血清学标志物的正常水平为 ESR 30 mm/h、CRP 10 mg/L、白蛋白 35~50 mg/L。

其他研究人员认为，接受一期翻修术患者的抗生素治疗的类型、疗程和持续时间需要由指定的传染病专家来确定^[4]。在该项研究中，抗生素治疗的平均持续时间为 14 天(10~17 天)。通过伤口愈合和实验室感染指标来确定抗生素使用持续时间。70 例患者均未给予延长的口服抗生素治疗。

在一期翻修术中，抗生素局部释放的重要性尚未得到充分研究。一些外科医生，包括 HELIOS ENDO-Klinik 的医生，相信再植入期间在骨水泥中添加抗生素对控制感染起到重要作用。有两项研究指出抗生素在骨水泥中的潜在重要性^[12,15]。在后面这项研究中，接受一期翻修术患者的感染控制率低于 60%。所有患者均根据培养特异性进行抗生素应用至少 6 周，但采用非骨水泥固定的全髋关节进行一期翻修，并不采用局部应用抗生素。值得一提的是，感染控制率低也可能涉及其他因素(如手术方式)，可能并不完全与局部抗生素释放相关。

虽然缺乏与一期翻修术后抗生素治疗相关的随机性临床试验提供具体的证据作为参考，但在一期翻修术后使用抗生素治疗是一种普遍的做法。然而，目前仍然缺乏治疗持续时间相关的证据。目前，骨科界认为，在一期或两

期翻修术后，仍需要进行几周的抗生素治疗。这是否能经得起时间考验还有待观察。在缺乏相反证据的情况下，我们认为，接受一期翻修术治疗 PJI 的患者应该接受 4~6 周的抗生素治疗，可以在开始时进行几天的静脉注射，之后迅速改用口服抗生素。我们还认为，对于大多数患者，抗生素治疗的剂量、持续时间和类型应根据影响 PJI 治疗结果的众多指标进行个体化应用，包括宿主类型、病原体毒性、手术的复杂程度以及软组织状态。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审核)

参考文献：

- [1] Hebert CK, Williams RE, Levy RS, Barrack RL. Cost of treating an infected total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res.* 1996; 140-145.
- [2] Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1732-1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z.
- [3] Tibrewal S, Malagelada F, Jeyaseelan L, Posch F, Scott G. Single-stage revision for the infected total knee replacement: results from a single centre. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 759-764. doi: 10.1302/0301-620X.96B6.33086.
- [4] Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA. Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 81-87.
- [5] Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, et al. Infected total hip arthroplasty revision: one- or two-stage procedure? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012; 98: 144-150. doi: 10.1016/j.otsr.2011.08.018.
- [6] Yoo JJ, Kwon YS, Koo H, Yoon KS, Kim YM, Kim HJ. One-stage cementless revision arthroplasty for infected hip replacements. *Int Orthop.* 2009; 33: 1195-1201. doi: 10.1007/s00264-008-0640-x.
- [7] Darley ESR, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2405-2408. doi: 10.1093/jac/dkr277.
- [8] Ilchmann T, Zimmerli W, Ochsner PE, Kessler B, Zwicky L, Graber P, et al. One-stage revision of infected hip arthroplasty: outcome of 39 consecutive hips. *Int Orthop.* 2016; 40: 913-918. doi: 10.1007/s00264-015-2833-4.
- [9] Labrière C, Zeller V, Lhotellier L, Desplaces N, Léonard P, Mamoudy P, et al. Chronic infection of unicompartmental knee arthroplasty: one-stage conversion to total knee arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101: 553-557. doi: 10.1016/j.otsr.2015.04.006.
- [10] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473: 8-14. doi: 10.1007/s11999-014-3721-8.
- [11] Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96: e1. doi: 10.2106/JBJS.L.01451.
- [12] Hansen E, Tetreault M, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J, Haddad FS, et al. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 3214-3222. doi: 10.1007/s11999-013-3079-3.
- [13] Singer J, Merz A, Frommelt L, Fink B. High rate of infection control with one-stage revision of septic knee prostheses excluding MRSA and MRSE. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 1461-1471. doi: 10.1007/s11999-011-2174-6.
- [14] George DA, Konan S, Haddad FS. Single-stage hip and knee exchange for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 2264-2270.
- [15] Wolf M, Clar H, Friesenbichler J, Schwantzer G, Bernhardt G, Gruber G, et al. Prosthetic joint infection following total hip replacement: results of one-stage versus two-stage exchange. *Int Orthop.* 2014; 38: 1363-1368. doi: 10.1007/s00264-014-2309-y.

问题 2: 是否有检查可以用来指导 PJI 患者的抗菌治疗,从而来决定何时可以停止治疗?

建议: 没有。没有检查可以用来指导 PJI 患者的治疗和监测患者对治疗的反应。ESR 和 CRP 被认为可用于监测对治疗的反应。然而,治疗后维持在升高状态的指标并不能预测持续的感染存在。新型的生物标志物,如 D-二聚体和 presepsin(可溶性白细胞分化抗原 14 亚型, sCD14-ST),已经显示出令人期待的结果。然而,需要更多的研究来评估它们在监测 PJI 患者对治疗的反应中的作用。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 89%;反对: 8%;弃权: 3%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 的诊断仍然是一个挑战。目前,ESR 和 CRP 是最常用的血清学诊断标志物。最近,血清分子生物学标志物如 D-二聚体和 presepsin(可溶性白细胞分化抗原 14 亚型, sCD14-ST)已经作为潜在的诊断工具出现。然而,确定在手术和抗菌治疗后感染是否得到控制是更为困难的。对在这些患者的随访过程中评估这些生物标志物的作用的研究非常有限,这些研究大多集中在诊断的性能上,没有研究被发现具体评估生物标志物在指导抗生素治疗方案中的作用。然而,有研究评价这些生物标志物在决定 PJI 再植入时机和预后中的作用。

在 11 项已发表的与本主题相关的研究中,9 项是前瞻性非随机试验,其重点是比较诊断和再植入时的生物标志物水平。这些研究显示,血清 ESR 和 CRP 不能预测持续感染,即使感染得到控制,它们也经常表现出异常。新的标志物,比如滑液中的细胞因子、LE 和血清 D-二聚体,在再植入时会趋于正常。然而,需要更多的研究来显示抗菌治疗作用下他们的变化趋势。

Sanzén 等研究了 76 例 PJI 患者血清 ESR 的表现,发现在感染的治疗中,ESR 比在首次评估时的值要降得更低^[1]。在持续感染组中,在 6 周、3 个月、6 个月和 12 个月时,ESR 呈非显著性升高,ESR 平均值在 30 mm/h 之上,好转组的 ESR 则低于 20 mm/h。然而,作者没有把患有炎症性疾病的患者纳入考虑范围。类似的,George 等评价了 14 例患有炎症性关节炎的关节置换术后感染患者的 ESR 和 CRP,发现这些指标在感染组中仍然是升高的^[2]。SukLa 等、Ghanem 等、Tornero 等、Hoel 等以及 Kusuma 等的研究都表明,在超过 1/3 的感染根除的病例中,患者的 ESR 和 CRP 仍然升高,这表明 ESR 和 CRP 经常不能恢复正常,无法反映感染是否根除^[3-7]。

Frangiamore 等评估了用于 PJI 的二期翻修术中的第一和第二阶段之间的滑液中细胞因子的情况,以便确定能够提示感染消退的细胞因子^[8]。再植入手术(第二阶段翻修)在症状消除、抗生素治疗周期完成(3~16 周,平均 6 周)、CRP 和 ESR 正常化以及关节穿刺培养阴性后进行。IL-1 β 及 IL-6 对确定感染是否根除的效果最好。

Kheir 等评估了 LE 条带试验预测 PJI 患者是否持续感染的性能^[9]。患者在再植入时通过 LE 条带试验来被评估,并且认为 2 个加(++)为阳性读数。在所有未发现失败的再植入手术中,LE 试验均为阴性。作者发现,在再植入时有阳性测试结果的患者的失败率更高。

Marazzi 等一项前瞻性多中心研究评估了 30 例 PJI 患者的 presepsin 和趋化因子(C-C motif)配体 2(CCL₂)的变化趋势^[10]。作者发现指标在第一次翻修手术后的第一周逐渐减少,并且在 1 个月和 3 个月达到与对照组(未患 PJI 的患者)相似的值。Shahi 等进行的另一项前瞻性研究评估了 D-二聚体在诊断 PJI 中的价值,并检验了其在确定再植入时机中的作用^[11]。作者发现,在已治愈病例进行再植入时,血清 D-二聚体水平低于诊断阈值。此外,如果 D-二聚体 > 850 ng/mL(推荐值),则能够提示再植入时感染仍持续存在。血清 D-二聚体水平是否能够指导抗生素治疗,以及是否在对抗生素的反应时有一致趋势尚待评估。

总之,没有单一的测试或金标准可以提示 PJI 患者感染根除。虽然对用于诊断的生物标志物已有若干研究,但仍缺乏对 PJI 患者抗生素治疗应答的研究。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Sanzén L. The erythrocyte sedimentation rate following exchange of infected total hips. *Acta Orthop Scand.* 1988; 59: 148-150.
- [2] George J, Jawad M, Curtis G, Samuel LT, Klika AK, Barsoum WK et al. Utility of serological markers for detecting persistent infection in two stage revision arthroplasty in patients with inflammatory arthritis. *J Arthroplasty.* 2018; 33: S205-S208.
- [3] Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 87-91.
- [4] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic test before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705.
- [5] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1395-1401.
- [6] Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; 136: 447-452.
- [7] Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Della Valle CJ. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat*

- Res. 2011; 469: 1002-1008.
- [8] Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA et al. Synovial cytokines and the MSIS criteria are not useful for determining infection resolution after periprosthetic joint infection explantation. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 1630-1639.
- [9] Kheir MM, Ackerman CT, Tan TL, Benazzo A, Tischler EH, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test can predict subsequent failure following reimplantation in patients with periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1976-1979.
- [10] Marazzi MG, Randelli F, Brioschi M, Drago L, Romanò CL, Banfi G, et al. Presepsin: a potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018; 31: 394632017749356. doi: 10.1177/0394632017749356.
- [11] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 1419-1427.

Jean Yombi, Camelia Marculescu, Markus Rossmann, Christian Lausmann

问题 3: 国际共识组织(International Consensus Group, ICG)是否同意 IDSA 关于骨科感染的抗生素治疗推荐持续时间的指南?

建议: ICG 和 IDSA 对于不同感染性病原体的抗生素治疗持续时间的建议存在一些分歧。这两个组织的建议之间的区别在于病原体特异性静脉注射抗菌治疗后口服抗生素治疗的持续时间。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 82%; 反对: 3%; 弃权: 15%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

在人工关节取出术、人工关节一期翻修术、清创保留假体抗生素治疗术等外科手术治疗 PJI 后的抗生素治疗的最佳持续时间仍然不清楚。有许多关于这个议题的研究, 并且在上一轮的 ICG 会议上, 代表们认为 2~6 周抗生素持续治疗似乎对 PJI 患者是合适的。

上一次 ICG 会议没有发现确切的证据表明在 PJI 导致的人工关节取出术后的治疗时, 抗生素治疗的理想持续时间。他们发现, 抗生素治疗的理想持续时间, 无论是静脉注射还是与口服药物联合, 都是未知的。当减少抗生素治疗方案的使用时间时^[1-6], 花费成本和抗生素耐药性都会较低。当时, 大多数文献都建议选择持续 6~12 周的抗生素治疗, 尽管 Bernard 等发现持续 1 周的静脉用药抗生素方案加上 5 周的口服方案对控制感染十分有效。Stockley 等这项研究包含了 I&D、一期翻修术和二期翻修术^[4], 在 I&D 和放置抗生素浸渍骨水泥间隔器术后使用短短 2 周的单纯静脉注射抗生素治疗, 显示出 87% 的成功率^[7]。然而, ICG 强烈建议使用 2~6 周的抗生素持续治疗。

ICG 随后探讨了如何确定抗生素治疗的持续时间, 同意没有足够的证据可以确定生物标志物或临床症状是否可以用来监测治疗反应。

此外, ICG 试图确定在真菌性 PJI 的情况下抗真菌治疗的持续时间。他们强烈同意这样的共识, 即系统性的抗真菌治疗应该在手术取出假体前就开始, 并且需要持续至少 6 周, 然后在再植入术前停止, 而无须(在大多数情况下)重新开始抗真菌治疗。对于氟康唑, 文献报道在再植入术前有 3~6 周或更长时间(在一些研究中甚至达到 26 周)的治疗时间, 然后没有进一步的治疗, 或者再植入术后再应用 2~6 周。对于两性霉素 B, 通常发现其在再植入

术前的持续时间大约为 6 周^[8-20]。

IDSA 指南

IDSA 的指南建议, 对于毒力更强的病原体(比如金黄色葡萄球菌)感染的 PJI 患者, 手术取出假体后进行不超过 6 周的抗菌治疗^[21]。IDSA 建议 2~6 周的病原体特异性静脉用药抗微生物治疗, 同时每天给予 300~450 mg 利福平, 分 2 次口服。对于葡萄球菌型 THA 后的 PJI 患者, 采用一期翻修术或清创保留假体术治疗后, 应继续使用利福平和联用口服药物[环丙沙星(A-I)或左氧氟沙星(A-II)或其他药物], 共治疗时间需 3 个月。IDSA 对葡萄球菌 TKA 后 PJI 的建议是相同的, 但是当使用清创保留假体术治疗时, 总治疗时间需 6 个月。

对于葡萄球菌以外的微生物, IDSA 指南建议进行 4~6 周的病原体特异性静脉注射抗微生物治疗或高度生物利用度的口服抗微生物治疗(B-II)。氟喹诺酮类药物慢性抑制治疗革兰阴性杆菌的方案未被一致推荐^[21]。对于由快速生长的分枝杆菌^[22,23]引起的骨感染, 目前的指南和报道建议使用 6 个月或更长时间的联合抗菌治疗。

IDSA 指南建议对真菌性 PJI 至少进行 6 周的抗真菌治疗, 但更长疗程的抗真菌治疗被认为是分期再植入术治疗真菌性 PJI 成功的重要因素。Phelan 等对 4 例接受二期再植入术的真菌 PJI 患者, 在假体取出术后给予 6 周至 9 个月的抗真菌治疗^[8]。

关于 IDSA 治疗侵袭性念珠菌病引起的骨髓炎的指南, 他们建议治疗持续时间为 6~12 个月。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Bertazzoni Minelli E, Cavciari C, Benini A. Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. *J Chemother.* 2002; 14: 492-

500. doi: 10.1179/joc.2002.14.5.492.
- [2] Dubée V, Zeller V, Lhotellier L, Kitzis M-D, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous high-dose vancomycin combination therapy for methicillin-resistant staphylococcal prosthetic hip infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E98-E105. doi: 10.1111/1469-0691.12071.
- [3] Masri BA, Panagiotopoulos KP, Greidanus NV, Garbus DS, Duncan CP. Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 72-8. doi: 10.1016/j.arth.2006.02.156.
- [4] Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE. Two-stage revision hip arthroplasty for infection; comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86-A: 1989-1997.
- [5] Darley ESR, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2405-2408. doi: 10.1093/jac/dkr277.
- [6] Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement; meta-analysis. *Int Orthop.* 2011; 35: 253-260. doi: 10.1007/s00264-010-1144-z.
- [7] Stockley I, Mockford BJ, Hoad-Reddick A, Norman P. The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90: 145-148. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19855.
- [8] Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- [9] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91 Suppl 6: 142-149. doi: 10.2106/JBJS.1.00574.
- [10] Dumaine V, Eyrolle L, Baixench MT, Paugam A, Larousserie F, Padoin C, et al. Successful treatment of prosthetic knee *Candida glabrata* infection with caspofungin combined with flucytosine. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31: 398-399. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.001.
- [11] Gaston G, Ogden J. *Candida glabrata* periprosthetic infection: a case report and literature review. *J Arthroplasty.* 2004; 19: 927-930.
- [12] Lazzarini L, Manfrin V, De Lalla F. Candidal prosthetic hip infection in a patient with previous candidal septic arthritis. *J Arthroplasty.* 2004; 19: 248-252.
- [13] Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses.* 2003; 46: 462-466.
- [14] Wu M-H, Hsu K-Y. Candidal arthritis in revision knee arthroplasty successfully treated with sequential parenteral-oral fluconazole and amphotericin B-loaded cement spacer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19: 273-276. doi: 10.1007/s00167-010-1211-4.
- [15] Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J. Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty.* 2012; 27: 293-298. doi: 10.1016/j.arth.2011.04.044.
- [16] Marra F, Robbins GM, Masri BA, Duncan C, Wasan KM, Kwong EH, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg J Can Chir.* 2001; 44: 383-386.
- [17] Wyman J, McGough R, Limbird R. Fungal infection of a total knee prosthesis: successful treatment using articulating cement spacers and staged reimplantation. *Orthopedics.* 2002; 25: 1391-1394; discussion 1394.
- [18] Yang SH, Pao JL, Hang YS. Staged reimplantation of total knee arthroplasty after *Candida* infection. *J Arthroplasty.* 2001; 16: 529-532. doi: 10.1054/arth.2001.21458.
- [19] Yilmaz M, Mete B, Ozaras R, Kaynak G, Tabak F, Tenekcioğlu Y, et al. *Aspergillus fumigatus* infection as a delayed manifestation of prosthetic knee arthroplasty and a review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 573-578. doi: 10.3109/00365548.2011.574294.
- [20] Fabry K, Verheyden F, Nelen G. Infection of a total knee prosthesis by *Candida glabrata*: a case report. *Acta Orthop Belg.* 2005; 71: 119-121.
- [21] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [22] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST.
- [23] Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, Wengenack NL, Osmon DR, Razonable RR. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 687-694. doi: 10.1086/520982.

Craig A. Aboltins, Jean Yombi, Camelia Marculescu, Dorothy Ling

问题 4: 抗菌治疗的种类、剂量、给药途径和持续时间是否受到引起 PJI 致病微生物类型的影响?

建议: 对 PJI 患者给予抗生素的持续时间、剂量、给药途径和类型由分离的致病微生物的类型决定。

证据水平: 有限。

代表投票: 同意: 92%; 反对: 4%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

有报道显示, 在有窦道存在的患者^[1]和特定微生物(如金黄色葡萄球菌^[2]、MRSA 和革兰阴性微生物^[3-11])感染时, 如果不用利福平联合治疗, 治疗失败的风险会增加。对于葡萄球菌型 PJI, IDSA 的指南, 根据专家的意见, 建议与利福平联合使用 2~6 周的病原体特异性的静脉注射抗菌药物治疗, 然后是利福平联合其他一种口服药物, 总共 3 个月^[12]。

大多数细菌性 PJI 的抗菌治疗持续时间取决于用于治疗 PJI 的手术类型(清创保留假体, 一期翻修、二期翻修等), 而不是感染微生物本身。

一项对 39 例进行一期翻修的 PJI 患者进行的回顾性队列研究显示, 其中 28 例有葡萄球菌感染, 结果表明, 静

脉注射治疗 2 周后改口服抗生素治疗 3 个月来控制感染^[18]是合适的。这项研究受限于队列规模小, 缺乏对照组和可能的混杂变量。

二期翻修术的抗微生物治疗的最佳持续时间尚不清楚。多组队列研究已经证明, 使用 6 周至 3 个月的总抗生素治疗(静脉注射和口服抗生素)对进行二期翻修术治疗 PJI 的治愈率可以接受^[14-19]。

这些回顾性队列研究包括多种感染微生物, 包括葡萄球菌属 PJI。这些研究没有显示出任何有力的证据表明对某一微生物体来说治疗结果会更差。没有前瞻性的试验直接比较对二期翻修术治疗葡萄球菌 PJI 的抗生素使用持续时间。

一项对 30 例链球菌 PJI 患者的回顾性队列研究表明, 在进行二期翻修的患者中, 失败率高达 45%^[20]。患者

进行 2 周的静脉注射抗生素治疗,随后改用 10 周口服抗生素。

链球菌感染由于其广泛的抗菌敏感性,包括青霉素和头孢菌素,通常被认为对治疗非常敏感。然而,这种单中心研究的高治疗失败率在其他试验中没有进一步被研究。

在 Eid 等的系列报道中,8 名患有快速生长的分枝杆菌 PJI 的患者中有 6 名接受了不少于一种的活性抗微生物制剂持续至少 6 个月的治疗^[21]。在这个系列中,在关节取出术后,有效的治疗持续时间最短为 16 周,最长为 55 周,但其他系列的其他病例的治疗时间最短为 3 周,最长为 112 周^[22-28]。然而,分枝杆菌 PJI 抗菌治疗的最佳持续时间仍不清楚。在清创保留假体治疗术后,TKA 后 PJI 给予短疗程 3 个月抗生素,THA PJI 给予短疗程 2 个月抗生素应用,表明有 87.5% 的治疗成功率,而同一队列中的分别治疗 6 个月(膝)和 3 个月(髌)的成功率为 89.5%^[29]。

罕见病例如结核分枝杆菌和堪萨斯分枝杆菌 PJI 需要长达 12~18 个月的更长疗程的抗微生物治疗^[30,31]。针对结核分枝杆菌 PJI 的最佳内科和外科治疗方法还是未知的。初始的治疗应包括异烟肼、利福平和吡嗪酰胺,在怀疑异烟肼耐药的情况下再加入乙胺丁醇或链霉素^[32]。在再植入或术后早期偶然发现结核分枝杆菌 PJI 时应用非利福平抗结核联合治疗 12~18 个月^[33,34],这样的处理同样是成功的。

许多学者支持总共 6 个月的抗真菌治疗(氟康唑)周期,可以从关节假体取出术后开始并持续到再植入术后,但明确的治疗持续时间尚未确定^[35-37]。

(何人可·译 张先龙/王俊杰·审校)

参考文献:

- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1645-1654. doi: 10.1056/NEJMra040181.
- Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Hamsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 471-478. doi: 10.1086/499234.
- Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 461: 48-53. doi: 10.1097/BLO.0b013e3181123d4c.
- Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 101-104. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.028.
- Leone S, Borrè S, Monforte A d'Arminio, Mordente G, Petrosillo N, Signore A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis*. 2010; 14 Suppl 4: S67-S77. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.005.
- Hsieh PH, Lec MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1036-1043. doi: 10.1086/605593.
- Uckay I, Bernard L. Gram-negative versus gram-positive prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 795.
- Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 94-100.
- Lim SJ, Park JC, Moon YW, Park YS. Treatment of periprosthetic hip infection caused by resistant microorganisms using 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty*. 2009; 24: 1264-1269. doi: 10.1016/j.arth.2009.05.012.
- Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 1009-1015. doi: 10.1007/s11999-010-1725-6.
- Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty*. 2011; 26: 104-108. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- Ilchmann T, Zimmerli W, Ochsner PE, Kessler B, Zwicky L, Graber P, et al. One-stage revision of infected hip arthroplasty: outcome of 39 consecutive hips. *Int Orthop*. 2016; 40: 913-918. doi: 10.1007/s00264-015-2833-4.
- Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1999; 81: 1434-1445.
- Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78: 512-523.
- Brandt CM, Duffy MC, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 553-538. doi: 10.4065/74.6.553.
- Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 569-575. doi: 10.1093/jac/dkp469.
- Sabry FY, Buller L, Ahmed S, Klika AK, Barsom WK. Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 115-121. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.016.
- Betsch BY, Eggl S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1221-1226. doi: 10.1086/529436.
- Akgün D, Trampuz A, Perka C, Renz N. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year retrospective cohort study. *Bone Joint J*. 2017; 99-B: 653-659. doi: 10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0851.R1.
- Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, Wengneck NL, Osmon DR, Razonable RR. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 687-694. doi: 10.1086/520982.
- Delrieu F, Slaoui O, Evrard J, Amor B, Postel M, Kerboull M. [Mycobacterial infection of the hip following total prosthesis. Study of 6 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1986; 53: 113-118.
- Pring M, Eckhoff DG. Mycobacterium chelonae infection following a total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 115-116.
- Horadam VW, Smilack JD, Smith EC. Mycobacterium fortuitum infection after total hip replacement. *South Med J*. 1982; 75: 244-246.
- Heathcock R, Dave J, Yates MD. Mycobacterium chelonae hip infection. *J Infect*. 1994; 28: 104-105.
- Booth JE, Jacobson JA, Kurrus TA, Edwards TW. Infection of prosthetic arthroplasty by Mycobacterium fortuitum. Two case reports. *J Bone Joint Surg Am*. 1979; 61: 300-302.
- Badelon O, David H, Meyer L, Radault A, Zucman J. [Mycobacterium fortuitum infection after total hip prosthesis. A report of 3 cases (author's transl)]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1979; 65: 39-43.
- Herold RC, Lotke PA, MacGregor RR. Prosthetic joint infections secondary to rapidly growing Mycobacterium fortuitum. *Clin Orthop Relat Res*. 1987; 183-186.
- Puhto A-P, Puhto T, Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 1143-1148. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03693.x.
- Neuberger A, Sprecher H, Oren I. Septic arthritis caused by Mycobacterium kansasii in a prosthetic knee joint. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 2648-2649. doi: 10.1128/JCM.00087-06.
- von Keudell A, Nathavitharana R, Yassa D, Abden A. An unusual pathogen for prosthetic joint infection. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 506. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00398-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003; 52: 735-739.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joint infection due to Mycobacterium tuberculosis: a case series and review of the literature. *Am J Orthop*. 1998; 27: 219-227.
- Spinner RJ, Sexton DJ, Goldner RD, Levin LS. Periprosthetic infections due to Mycobacterium tuberculosis in patients with no prior history of tuberculosis. *J Arthroplasty*. 1996; 11: 217-222.
- Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hanssen AD. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 930-938. doi: 10.1086/339212.
- Hwang BH, Yoon JY, Nam CH, Jung KA, Lee SC, Han CD.

et al. Fungal periprosthetic joint infection after primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 656-659. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.28125.

[37] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer

B, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91 Suppl 6: 142-9. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.

Carlos A. Higuera, Barry Brause, Charles Vogely

问题 5: 当患者进行非感染性的翻修手术但术中培养微生物阳性时,是否应该进行抗生素治疗?

建议: 如果根据 MSIS 和 ICG 的 PJI 诊断标准,两个或更多个培养标本分离出同种微生物,那么建议使用抗生素治疗。当单个术中标本分离出微生物时,可能不需要抗生素治疗。然而,可能存在这样的情况,即单个阳性培养物结合其他检测可提示存在感染,此时治疗是有指征的。

证据水平: 有限。

代表投票: 同意: 90%;反对: 8%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

评估接受人工关节翻修术的患者是否有提示感染的证据是非常重要的。这些评估大多是在术前进行。在患者表现出来的情况提示没有感染时,就决定进行翻修手术。在这种情况下,术中培养阳性的发生率变化很大(0~44%),并且这些阳性培养的意义常常是不确定的^[1-3]。对在翻修手术中发现术中培养阳性的患者的临床结果的回顾主要是回顾性的,并且结论有限且不尽一致^[9-10]。

如果两个或更多术中标本培养出相同的微生物,那么根据 MSIS 和 ICG 诊断 PJI 的标准^[11,12],针对 PJI 的治疗将是合适的。然而,如果只有一个术中标本有细菌生长,那么培养物发生污染的可能性会增加。在微生物学文献中,Atkins 等一项久远但很有价值的研究对这一分析是有用的^[13]。该项前瞻性研究发现,当获得 3 个或更多个术中培养标本时,单个培养阳性反映 PJI 由于该微生物导致的可能性为 13.3%;2 个标本培养阳性表明 20.4% 患者患有该微生物导致的 PJI;3 个或多个培养标本对同一微生物培养呈阳性则表明 94.8% 的 PJI 可能性。基于这些数据,如果单个培养阳性仅在 13.3% 的病例中与 PJI 相关联,那么用大量抗生素治疗患者的风险可能远远大于益处。对这类患者可临床随访观察而无须抗生素治疗,选择合适时机对置换术后的关节进行穿刺培养,以帮助确定术中分离的细菌是污染还是真正的病原体。

当前的文献中限制我们得出可靠结论的其他问题包括:

(1) 缺乏标准化的术中培养标本,应该送检组织样本或液体样本,而不是拭子。

(2) 需要分析术中培养阳性的发生与手术持续时间的联系。关节翻修术通常比初次植入手术的持续时间长,术中培养阳性可能只是手术持续时间的标志,特别是当术中培养标本在接近手术结束时才获取时。

(3) 在术中培养物长出单一微生物时,如果该微生物

是患者先前治疗 PJI 时已发现的病原体,需要与术中培养物分离出与任何先前感染无关的微生物的情况分开来单独分析。进一步的分析可以发现,先前已知的病原体术中培养出能代表真实感染的持续存在,而单个的、完全不同的微生物在术中培养出来可能是一种污染。

(4) 虽然实践起来是困难的,但前瞻性对照研究比回顾性分析更可能得出可靠的结论。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisseto M, Domínguez MA, Agulló JL, et al. Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect.* 2011; 63: 23-31. doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.014.
- [2] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 1227-1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192.
- [3] Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive culture during reimplantation increases the risk of subsequent failure in two-stage exchange arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1313-1319. doi: 10.2106/JBJS.15.01469.
- [4] Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilähti JI, Syrjälä HPT. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 1101-1104. doi: 10.1016/j.arth.2013.12.027.
- [5] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 569-575. doi: 10.1093/jac/dkp469.
- [6] Saleh A, Guirguis A, Klika AK, Johnson L, Higuera CA, Barsoum WK. Unexpected positive intraoperative cultures in aseptic revision arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 2181-2186. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.010.
- [7] Barrack RL, Aggarwal A, Burnett RSJ, Clohisy JC, Ghanem E, Sharkey P, et al. The fate of the unexpected positive intraoperative cultures after revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007; 22: 94-99. doi: 10.1016/j.arth.2007.03.029.
- [8] Padeigimas EM, Lawrence C, Narzikul AC, Zmistowski BM, Abboud JA, Williams GR, et al. Future surgery after revision shoulder arthroplasty: the impact of unexpected positive cultures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017; 26: 975-981. doi: 10.1016/j.jse.2016.10.023.
- [9] Foruria AM, Fox TJ, Sperling JW, Cofield RH. Clinical meaning of unexpected positive cultures (UPC) in revision shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013; 22: 620-627. doi: 10.1016/j.jse.2012.07.017.
- [10] Grosso MJ, Sabesan VJ, Ho JC, Ricchetti ET, Iannotti JP. Reinfection rates after 1-stage revision shoulder arthroplasty for patients with unexpected positive intraoperative cultures. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21: 754-758. doi: 10.1016/j.jse.2011.08.052.
- [11] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection:

from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res. 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.

[12] Parvizi J, Gehrke T. International Consensus Group on Periprosthetic Joint Infection. Definition of periprosthetic joint infection. J

Arthroplasty. 2014; 29: 1331. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.009.

[13] Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol. 1998; 36: 2932-2939.



Katherine Belden, Werner Zimmerli, Christian Lausmann, Mustafa Citak, Akos Zahar

问题 6: 在接受手术治疗的 PJI 患者的管理中,利福平应该在何时加入到抗生素治疗方案中?

建议: 在使用 DAIR 或一期翻修术治疗葡萄球菌 PJI 时,应予考虑使用利福平,因为这些情况下需要具有抗生物膜活性的药物。利福平只能与其他药物联合使用,据报道氟喹诺酮类为最佳组合。

证据水平: 中等。

代表投票: 同意: 96%;反对: 2%;弃权: 2%*。全体一致,一致共识。

阐释

利福平对葡萄球菌产生的生物膜的良好抗菌效果已经在体外试验、动物模型试验和接受 DAIR 的骨科内植物相关感染的患者中得到证实^[1-8]。然而,利福平应该谨慎使用,因为存在快速出现的耐药性和潜在的不良反应的危险,如严重恶心、肝毒性、间质性肾炎和血细胞减少^[9,10]。利福平是细胞色素 P450 氧化途径的有效诱导剂,可导致显著的药物相互作用^[10,11]。众所周知,单一用药疗法能迅速增加利福平的耐药性,因此必须避免^[12,13]。利福平对金黄色葡萄球菌的耐药的发生是值得特别关注的^[8,14]。据文献报道,利福平的最佳联合用药是氟喹诺酮类药物^[15,16]。

文献中可以找到支持使用联合利福平抗微生物疗法和外科清创术治疗葡萄球菌型 PJI 的临床数据^[14,17]。Widmer 等在一项开放标记研究中发现,11 例葡萄球菌或链球菌 PJI 患者中有 9 例(82%)无法耐受假体取出手术,而用利福平联合 β -内酰胺类药物或环丙沙星治疗成功^[1]。Zimmerli 等进行的一项随机对照研究显示,24 例 MSSA 或 CNS 的 PJI 患者,在内植物稳定且感染持续时间短的情况下采用 DAIR。能够耐受环丙沙星-利福平长期(3~6 个月)联合治疗的患者比用环丙沙星-安慰剂治疗的患者有更高的概率得到治愈^[15]。

Trebe 等前瞻性随访了 24 例保留假体 4 年以上的 PJI 患者,83% 的患者获得成功。总共有 17 名患者为葡萄球菌感染,并接受利福平联合治疗;4 名失败患者中有 2 名为葡萄球菌感染,1 名为 MRSA 感染,另 1 名为 CNS 感染^[17]。

回顾性病例系列描述了利福平联合治疗的有效性^[10,14]。Berdal 等和 Barberan 等显示了利福平-氟喹诺酮类联合疗法治疗的有效性^[19,20]。利福平与其他抗生素,包括夫西地酸、万古霉素或达托霉素联合应用也有报道是有效的^[21-23]。许多报道的病例系列主要涉及 MSSA 和 CNS 感染的成功治疗。Barberan 等报道了 7 例 MRSA 感染患者与 14 例 MSSA 感染患者相比,失败率无显著性差异

($P=0.08$)。更重要的是,在感染持续时间少于 1 个月的患者中用左氧氟沙星联合利福平治疗,疗效明显优于感染持续时间较长的患者^[24]。Peel 等队列研究包括了 43 例耐甲氧西林葡萄球菌感染(其中 24 例为 MRSA),其中 86% 的患者被成功治疗,其中绝大多数是用利福平联合夫西地酸治疗。9 个失败病例中发现有 8 个是 MRSA 感染^[25]。由 Lora Tamayo 等开展的回顾性多中心研究报道了 345 例保留假体的金黄色葡萄球菌 PJI 的病例,包括 81 例 MRSA 病例,88% 的患者接受了利福平联合治疗,两种病菌的 PJI 治疗失败率是相似的,分别为 MRSA (46%) 和 MSSA (44%)^[26]。

IDSAs PJI 和 MRSA 管理指南建议在使用单纯清创或一期翻修术治疗葡萄球菌感染 PJI 或内植物感染时使用利福平联合治疗(2~6 周的病原体特异性静脉注射抗微生物治疗加上利福平,随后进行 3~6 个月的利福平加口服药物联合治疗)^[27,28]。欧洲的指南包括了类似的建议^[29]。

关于利福平的作用仍然存在未能解决的问题;然而,许多临床研究聚焦于利福平-喹诺酮类联合用药,几乎没有关于 β -内酰胺类-利福平联合治疗的研究信息可获取。值得注意的是,耐氟喹诺酮类葡萄球菌在许多环境中被发现,特别是在 MRSA 菌株中^[30]。即使使用联合疗法^[8,25,26,31],利福平耐药性也可能出现。药物相互作用降低了联合用药的血清浓度已经有报道,包括岩藻酸和克林霉素在内^[32,33]。然而,这些相互作用的临床意义尚不清楚。另外,包括利福平在内的联合抗菌疗法治疗保留假体处理的人工关节感染的最佳时间尚不清楚。虽然延长治疗(3~6 个月)被推荐并且经常被用到,但在有些情况下,较短的治疗疗程可能同样有效^[34]。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. J Infect Dis. 1990; 162: 96-102.
- [2] Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to

- predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33: 959-967.
- [3] Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1656-1660. doi: 10.1128/AAC.00350-06.
- [4] Coraçá-Hubér DC, Fille M, Hausdorfer J, Pfaller K, Nogler M. Evaluation of MBECTM-HTP biofilm model for studies of implant associated infections. *J Orthop Res.* 2012; 30: 1176-1180. doi: 10.1002/jor.22065.
- [5] Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 1142-1148. doi: 10.1128/AAC.00775-08.
- [6] John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 2719-2724. doi: 10.1128/AAC.00047-09.
- [7] Trampuz A, Murphy CK, Rothstein DM, Widmer AF, Landmann R, Zimmerli W. Efficacy of a novel rifamycin derivative, ABI-0043, against *Staphylococcus aureus* in an experimental model of foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 2540-2545. doi: 10.1128/AAC.00120-07.
- [8] Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection.* 2013; 41: 431-437. doi: 10.1007/s15010-012-0325-7.
- [9] Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection.* 2003; 31: 99-108. doi: 10.1007/s15010-002-3079-9.
- [10] Forrest GN, Tamura K. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 14-34. doi: 10.1128/CMR.00034-09.
- [11] Härter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74: 490-500. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x.
- [12] Wehrli W. Rifampin; mechanisms of action and resistance. *Rev Infect Dis.* 1983; 5 Suppl 3: S407-S411.
- [13] Alifano P, Palumbo C, Pasanisi D, Talà A. Rifampicin-resistance, rpoB polymorphism and RNA polymerase genetic engineering. *J Biotechnol.* 2015; 202: 60-77. doi: 10.1016/j.jbiotec.2014.11.024.
- [14] Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 805-819. doi: 10.1001/archinte.168.8.805.
- [15] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections; a randomized controlled trial. *Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA.* 1998; 279: 1537-1541.
- [16] Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 1176-1184. doi: 10.1111/1469-0691.12003.
- [17] Trebbe R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 249-256.
- [18] Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 1251-1253. doi: 10.1093/clindis/14.6.1251.
- [19] Berdal JE, Skræmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 843-845. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01230.x.
- [20] Barberán J, Aguilar L, Giménez M-J, Carroquino G, Granizo J-J, Prieto J. Levofloxacin plus rifampicin conservative treatment of 25 early staphylococcal infections of osteosynthetic devices for rigid internal fixation. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: 154-157. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.003.
- [21] Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AWJ, Daffy JR, Choong PFM, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13: 586-591. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01691.x.
- [22] Antony SJ. Combination therapy with daptomycin, vancomycin, and rifampin for recurrent, severe bone and prosthetic joint infections involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38: 293-295.
- [23] Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother.* 1997; 39: 235-240.
- [24] Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med.* 2006; 119: 993.e7-e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.036.
- [25] Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 350-355. doi: 10.1128/AAC.02061-12.
- [26] Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 182-194. doi: 10.1093/cid/cis746.
- [27] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [28] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children; executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: 285-292. doi: 10.1093/cid/cir034.
- [29] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), et al. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Med Mal Infect.* 2010; 40: 185-211. doi: 10.1016/j.medmal.2009.12.009.
- [30] Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012: 976273. doi: 10.1155/2012/976273.
- [31] Eng RH, Smith SM, Buccini FJ, Cherubin CE. Differences in ability of cell-wall antibiotics to suppress emergence of rifampicin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15: 201-207.
- [32] Pushkin R, Iglesias-Ussel MD, Keedy K, MacLauchlin C, Mould DR, Berkowitz R, et al. A randomized study evaluating oral fusidic acid (CEM-102) in combination with oral rifampin compared with standard-of-care antibiotics for treatment of prosthetic joint infections; newly identified drug-drug interaction. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 1599-1604. doi: 10.1093/cid/ciw665.
- [33] Curis E, Pestre V, Jullien V, Eyrolle L, Archangeau D, Morand P, et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections. *Infection.* 2015; 43: 473-481. doi: 10.1007/s15010-015-0773-y.
- [34] Chaussade H, Uckay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis.* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.

Harriet Hughes, Gina Ann Suh, Ruben Anemüller, Christian Lausmann

问题 7: 在培养阴性(culture negative,CN)的 PJI 病例中,什么是最佳的抗生素治疗方案?

建议: 在真正的培养阴性 PJI 患者中,应该选择具有广谱抗革兰阳性菌和革兰阴性菌活性的抗生素。此外,治疗方案的准确选择应该与这个国家已知的流行病学有关。

证据水平: 有限。

代表投票: 同意: 87%;不同意: 6%;弃权: 7%。绝大多数,强烈共识。

阐释

在文献中, CN PJI 的发生率为 0~42%, 但报道表明, 如果遵循严格的、有效的诊断和管理途径^[1-7], 其预后并不一定比培养阳性的病例差。与培养阴性风险增加相关的因素包括先前使用过抗生素、培养样品运送到实验室出现延迟以及培养技术发生变化, 包括培养时间过短^[1, 8-11]。重要并值得注意的是, 一些研究表明在获得培养物样品之前给予抗生素预防并不会干扰感染微生物的分离^[12]。

Yoon 等最近的系统综述评估了与培养阴性的 PJI 相关的临床研究。在排除后, 7 项研究在分析中被纳入, 所有研究都是回顾性的^[1, 4, 6-8, 12-15]。其中, 4 项研究使用了 MSIS 定义的 PJI 标准^[6, 13-15]。在大多数研究中, 使用的是糖肽类抗生素, 如万古霉素, 其次是头孢菌素、 β -内酰胺类药物、喹诺酮类药物或者联合用药治疗。针对 CN PJI 的静脉注射抗生素的持续时间通常为 6 周。研究者还指出, 在对 CN PJI 使用抗生素的同时也进行合适的手术, 发现手术策略的选择会极大地影响 PJI 的治疗效果。大多数研究报道了二期人工关节翻修术后用 4~6 周抗生素治疗是有效的, 成功率为 70%~100%。在这篇综述中的 7 项研究中, 有 6 项研究在培养阳性 (culture positive, CP) 和 CN PJI 之间显示出相似的成功率, 其中另一项报道了 CN PJI 的治疗获得了更大的成功^[1, 4, 6-8, 13-15]。系统综述的作者建议进一步研究以确定 CN PJI 患者的最佳治疗方案。后者的系统综述不包括已经证实 CN PJI 患者预后不佳的研究^[16-18]。

最近的一些研究试图进一步探讨 CN PJI 的问题。Kang 等报道了选择合适的抗生素的挑战, 治疗 CN PJI 首先从用头孢唑林开始, 如果感染对初始的治疗没有反应, 则改为糖肽类抗生素^[18]。Wang 等也报道了治疗 CN PJI 的挑战^[17]。他们的方法为静脉注射万古霉素和(或)氨基糖苷类药物 2 周, 然后口服抗生素如左氧氟沙星和利福平再 4 周。在该研究队列中, 使用的是一种含有万古霉素和美罗培南的骨水泥间隔器。在另一项研究中, Peel 等报道了大多数患者在使用万古霉素和头孢菌素后, 使用广谱口服联合制剂, 包括夫西地酸、利福平土环丙沙星, 用药中位时间为 7 个月 (3~20 个月为四分位范围), 但用药方案的选择因患者的临床表现而异^[9]。

2013 年 Marschall 等发表了一项调查, 向新出现感染网络的成员询问了目前的 PJI 治疗方案。关于 CN PJI, 绝大多数回答者选择两药联用方案治疗髋关节和膝关节感染, 最常见的是万古霉素与头孢曲松或万古霉素与口服氟喹诺酮作为首选的抗生素治疗方案^[19]。

总之, CN PJI 的发生率在各个研究中变化差异很大, 可能反映了 PJI 的定义、不同的培养技术和当地流行病学的差异。尽管存在一些研究表明 CN PJI 的可接受的治疗结果, 但是对于这些病例是否选择了最佳的抗生素仍然是具有挑战性的。大多数报道的研究系列在 CN PJI 的治疗

中使用了抗生素联合用药。为了减少与优化 CN PJI 管理相关的财务和心理成本, 应该尽最大的努力来分离感染微生物。类似于培养阴性的心内膜炎, 动物源性传染病病原体, 如考克斯体属、布鲁菌、巴尔通体属和 *T. Whipplei* 等, 也不易被常规的方法检测到, 并且不易被诸如糖肽类药物等常见的经验性药物治愈^[20]。最近的研究表明 NGS 能够在 90% CN PJI 病例中鉴定出感染微生物, 具有广阔的应用前景^[21]。根据新出现的数据显示, 应该考虑使用 NGS 或其他分子技术来鉴定 CN PJI 患者的感染微生物。某些动物源性传染病和地方性真菌感染的血清学或血清学标志物也应在适当的情况下纳入考虑范围。

如果所有试图分离感染微生物的尝试都失败了, 那么在选择 CN PJI 的抗生素方案时, 必须根据风险因素、病史和当地的流行病学进行个体化选择。CN PJI 的抗生素治疗方案通常包括广谱抗生素以及延长的静脉使用疗程。糖肽类抗生素起到关键作用, 但应当考虑使用多药物联合的方案。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1113-1119. doi: 10.1086/522184.
- [2] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 Suppl 4: 138-147. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
- [3] Ghanem E, Parvizi J, Clohisy J, Burnett S, Sharkey PF, Barrack R. Perioperative antibiotics should not be withheld in proven cases of periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 461: 44-47. doi: 10.1097/BLO.0b013e318065b780.
- [4] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection; predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 569-575. doi: 10.1093/jac/dkp469.
- [5] Ibrahim MS, Twaij H, Haddad FS. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty: a comparative study. *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 3-8. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0626.R1.
- [6] Huang R, Hu CC, Adeli B, Mortazavi J, Parvizi J. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2717-2723. doi: 10.1007/s11999-012-2434-0.
- [7] Yoon HK, Cho SH, Lee DY, Kang BH, Lee SH, Moon DG, et al. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection; epidemiology, diagnosis and treatment. *Knee Surg Relat Res*. 2017; 29: 155-164. doi: 10.5792/ksrr.16.034.
- [8] Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 2039-2045. doi: 10.1007/s11999-010-1338-0.
- [9] Peel TN, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, Buisson KL, et al. Culture negative prosthetic joint infection — a description of current treatment and outcomes. *Clin Microbiol Open Access*. 2013; 2. doi: 10.4172/2327-5073.1000106.
- [10] Van Cauter M, Cornu O, Yombi J-C, Rodriguez-Villalobos H, Kaminski L. The effect of storage delay and storage temperature on orthopaedic surgical samples contaminated by *Staphylococcus Epidermidis*. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0192048. doi: 10.1371/journal.pone.0192048.
- [11] Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1403-1409. doi: 10.1086/592973.
- [12] Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Gamba C, Guirro P, et al. Preoperative antibiotic prophylaxis in prosthetic joint infections: not a concern for intraoperative cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 86: 442-445. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.014.
- [13] Choi HR, Kwon YM, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty*. 2013; 28: 899-903. doi: 10.1016/j.arth.2012.10.022.

- [14] Kim YH, Park JW, Kim JS, Kim DJ. The outcome of infected total knee arthroplasty: culture-positive versus culture-negative. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 1459-1467. doi: 10.1007/s00402-015-2286-7.
- [15] Kim YH, Kulkarni SS, Park JW, Kim JS, Oh HK, Rastogi D. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty. *J Orthop*. 2015; 12: S37-S43. doi: 10.1016/j.jor.2015.01.020.
- [16] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3049-3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [17] Wang J, Wang Q, Shen H, Zhang X. Comparable outcome of culture-negative and culture-positive periprosthetic hip joint infection for patients undergoing two-stage revision. *Int Orthop*. 2018; 42: 469-477. doi: 10.1007/s00264-018-3783-4.
- [18] Kang JS, Shin EH, Roh TH, Na Y, Moon KH, Park JH. Long-term clinical outcome of two-stage revision surgery for infected hip arthroplasty using cement spacer: culture negative versus culture positive. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2018; 26: 2309499017754095. doi: 10.1177/2309499017754095.
- [19] Marschall J, Lane MA, Beckmann SE, Polgreen PM, Babcock HM. Current management of prosthetic joint infections in adults: results of an Emerging Infections Network survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41: 272-277. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.10.023.
- [20] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J*. 2018; 100-B: 127-133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
- [21] Parikh MS, Antony S. A comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. *J Infect Public Health*. 2016; 9: 545-556. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.001.

Randi Silibovsky, Michael Kheir, Kang-il Kim

问题 8: 针对肠球菌 PJI, 应该使用什么抗生素治疗以及治疗持续时间为多长?

推荐: 在现有有限的证据情况下, 至少在治疗开始的数周内, 对肠球菌 PJI 应考虑联合抗菌治疗, 同时根据感染微生物的药敏结果来调整抗生素方案。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 85%; 反对: 9%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

肠球菌往往是多重微生物感染的一部分^[1,2], 具有形成生物膜的能力^[3,4], 因此会非常难以处理^[5]。尿肠球菌被列为 ESKAPE(尿肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌的首字母缩写) 微生物之一, 是对我们药库里能得到的大多数抗生素都耐药的微生物^[6,7]。

高质量的随机、对照、前瞻性比较的治疗相关研究是缺乏的。然而, 基于肠球菌 PJI 的高治疗失败率和已知的 β -内酰胺类药物对肠球菌的有限的杀菌活性, 一些学者已经针对肠球菌 PJI 患者的治疗建议进行联合抗生素治疗^[8]。然而, 另一项研究表明, 接受单种药物治疗的患者与使用联合治疗方案的患者有相同的结果^[9]。El Helou 等发现, 使用清创保留假体术以及静脉注射氨苄青霉素联合或不联合使用庆大霉素有 80% 的成功率^[9]。单一用药组和联合用药组的治疗成功率相近, 但使用氨基糖苷类药物的肾毒性会显著升高。Kheir 等多中心研究结果支持先前的联合系统用药方案的建议^[1]。尽管作者没有发现统计学意义, 但趋势表明抗生素联合治疗的成功率更高。此外, 在评估抗生素治疗有效性的回顾性研究中, 存在选择偏倚的高风险, 因为双重联合用药方案经常在更严重的感染病例中应用。在临床研究中, 对于肠球菌感染双重用药联合治疗的效果主要是在肠球菌心内膜炎中证明。对于单一感染且无抗药性的粪肠球菌和屎肠球菌 PJI, 我们推荐静脉注射细胞壁合成抑制剂(氨苄青霉素或万古霉素) 和加入庆大霉素起协同作用进行联合用药, 至少在前 2 周

的治疗中进行这样联合用药, 这与以往的文献推荐一致^[1,5,10,11]。值得一提的是, 系统性的氨基糖苷类药物的应用可增加肾毒性和耳毒性^[9]。文献中提出其他备选方案, 用头孢曲松^[12] 或者达托霉素^[13-15] (代替庆大霉素) 来进行协同抗菌。

有趣的是, 还有学者提出, 利福平与其他抗生素的联合用药也可能在早期的肠球菌型 PJI 中降低治疗失败率。Tornerio 等发现, 利福平与其他药物的联合用药相比, 其他抗生素选择更有助于降低失败率^[16]。此外, 最近的体外数据表明, 利奈唑胺或环丙沙星联合利福平比氨苄青霉素或氨苄青霉素联合利福平有更好的抵抗肠球菌生物膜的作用。因此, 这些联合用药是潜在的可行的选择^[17]。

出现耐药性, 尤其对万古霉素, 对于肠球菌型 PJI 的治疗是一个具有挑战性的问题^[5,18]。质粒介导的抗万古霉素抗性在 1986 年被描述, 不久之后关于对 VRE 菌株大量出现在文献中^[19]。VRE 的种类是表型和基因型异质性的, 在所有这些表型和基因型中, VanA 抗性表型已经被广泛地研究^[19]。对 VRE 来说, 文献建议使用利奈唑胺(联合或不联合利福平)^[17] 或达托霉素^[1,20]。尽管利奈唑胺耐药已经被报道, 但幸运的是目前还没有出现肠球菌对达托霉素耐药的报道^[21-24]。

多重微生物感染的治疗是具有挑战性, 因为往往需要应用多种抗生素^[25]。对于多重微生物感染, 应该进行抗生素广谱覆盖。临床上对多黏菌类肠球菌 PJI 患者的口服抗菌药物的研究较少, 并且口服抗菌药物是否能成功用于患者的治疗尚不清楚。

对现有文献的回顾表明, 在上述研究中抗生素治疗的

持续时间存在着较大的差异,缺乏对治疗持续时间的分析。在Kheir等研究中,每个患者的抗生素持续使用时间被列出,大多数患者进行了6周的抗生素治疗(虽然范围广泛:持续时间为4~36周)^[1]。Duijf等报道了3个月的抗生素治疗能使66%的患者成功保留假体^[26]。这可能表明在肠球菌PJI治疗中,更长时间的抗生素治疗可能是有利的,但仍需进一步的研究。

根据现有的文献和我们的经验,我们建议肠球菌型PJI的治疗,患者应该进行6~12周的抗菌药物使用,联合用药是更合适的。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle CJ, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by Enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty*. 2016. doi: 10.1016/j.arth.2016.09.017.
- [2] Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial periprosthetic joint infections: outcome of treatment and identification of risk factors. *J Bone Joint Surg Am*. 2016; 98: 2082-2088. doi: 10.2106/JBJS.15.01450.
- [3] Frank KL, Vergidis P, Brinkman CL, Greenwood Quaintance KE, Barnes AMT, Mandrekar JN, et al. Evaluation of the Enterococcus faecalis biofilm-associated virulence factors AhrC and Eep in rat foreign body osteomyelitis and in vitro biofilm-associated antimicrobial resistance. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0130187. doi: 10.1371/journal.pone.0130187.
- [4] Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am*. 1985; 67: 264-273.
- [5] Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Della Valle CJ, Parvizi J. Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 2708-2716.
- [6] Segreti J. Efficacy of current agents used in the treatment of Gram-positive infections and the consequences of resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11: 29-35.
- [7] European Antimicrobial Resistance Surveillance System. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2003. <http://www.carss.rivm.nl/>.
- [8] Raymond NJ, Henry J, Workowski KA. Enterococcal arthritis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 516-522.
- [9] El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, Hanssen AD, Osmon DR. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 903-909.
- [10] Moellering RC Jr, Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against enterococci. *J Infect Dis*. 1971; 124: 207-209.
- [11] Weinstein AJ, Moellering RC Jr. Penicillin and gentamicin therapy for enterococcal infections. *JAMA*. 1973; 223: 1030-1032.
- [12] Euba G, Lora-Tamayo J, Murillo O, Pedrero S, Cabo J, Verdaguera R, et al. Pilot study of ampicillin-ceftioxone combination for treatment of orthopedic infections due to Enterococcus faecalis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4305-4310. doi: 10.1128/AAC.00444-09.
- [13] Yuste JR, Quesada M, Díaz-Rada P, Pozo JLD. Daptomycin in the treatment of prosthetic joint infection by Enterococcus faecalis: safety and efficacy of high-dose and prolonged therapy. *Int J Infect Dis*. 2014; 27: 65-66. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.034.
- [14] Corona Pérez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodríguez Pardo D, Pigrau Serrallach C, Guerra Farfán E, Amat Mateu C, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 1749-1754. doi: 10.1093/jac/dks119.
- [15] Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 24-32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01342.x.
- [16] Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodríguez-Pardo D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to Enterococcus sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1219-1224. doi: 10.1111/1469-0691.12721.
- [17] Holmberg A, Morgelin M, Rasmussen M. Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against Enterococcus faecalis in biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 433-439.
- [18] Ries MD. Vancomycin-resistant Enterococcus infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2001; 16: 802-805.
- [19] Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37: 1563-1571.
- [20] Twilla JD, Finch CK, Uesry JB, Gelfand MS, Hudson JQ, Broyles JE. Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia: an evaluation of treatment with linezolid or daptomycin. *J Hosp Med*. 2012; 7: 243-248. doi: 10.1002/jhm.994.
- [21] McGregor JC, Hartung DM, Allen GP, Taplitz RA, Traver R, Tong T, et al. Risk factors associated with linezolid non-susceptible enterococcal infections. *Am J Infect Control*. 2012; 40: 886-867. doi: 10.1016/j.ajic.2011.11.005.
- [22] Pai MP, Rodvold KA, Schreckenberger PC, Gonzales RD, Petrolatti JM, Quinn JP. Risk factors associated with the development of infection with linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1269-1272. doi: 10.1086/344177.
- [23] Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-resistant, vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection in patients without prior exposure to linezolid. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: e146-e148. doi: 10.1086/374929.
- [24] Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1126-1136. doi: 10.1093/jac/dkq087.
- [25] Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect*. 2007; 55: 1-7. doi: 10.1016/j.jinf.2007.01.007.
- [26] Duijf SV, Vos FJ, Meis JF, Goosen JH. Debridement, antibiotics and implant retention in early postoperative infection with Enterococcus sp. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: e41-e42.

● ● ● ● ●
Jose L. Del Pozo, Alex Soriano, Laura Morata

问题 9: 在 PJI 的处理中,使用磷霉素、替加环素和达托霉素代替其他抗生素或联合使用其他抗生素的指证是什么?

对于达托霉素的建议: 达托霉素是针对由 MRSA 引起的 PJI 的替代性治疗选择。

证据等级: 中等。

(1) 对于磷霉素的建议: 虽然没有在 PJI 中使用磷霉素的临床经验,在由多重耐药的革兰阳性菌或革兰阴性菌感染导致的感染中,当微生物是药物敏感时,它可以用作与达托霉素、替加环素联合用药方案的一部分。

证据等级: 有限。

(2) 对于替加环素的建议: 当微生物对药物敏感时,替加环素可作为用于治疗多重耐药的革兰阳性菌或革兰阴性菌组合方案的一部分。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 86%;反对: 4%;弃权: 10%。绝对多数,强烈共识。

阐释

达托霉素

达托霉素是一种环状脂肽,对革兰阳性微生物具有浓度依赖性的杀菌活性。它对金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、粪肠球菌和屎肠球菌,包括浮游和生物膜定植式的细菌,都具有高度的抗菌活性^[1]。达托霉素与庆大霉素的联合作用对细胞内的金黄色葡萄球菌具有协同作用。此外,达托霉素似乎表现出对生物膜内的固定相细菌的抗菌活性^[2-4]。几种异物感染的动物模型显示出达托霉素治疗的成功率很高,但总是与利福平联合使用^[5,6]。

自从上市以后,几个病例队列研究和一个临床试验已经评估了达托霉素在PJI治疗中的有效性(表2-5-13)。第一个研究^[7]描述了12名接受了4 mg/kg的达托霉素单一用药治疗的患者,治疗成功率为45.5%。此外,在5名被认为成功的患者中,只有1名患者通过口服抑制治疗保留了假体。Byren等^[8]针对进行PJI二期翻修的患者进行了一项前瞻性随机对照试验,通过将接受6 mg/kg或8 mg/kg的达托霉素单一用药治疗6周的患者与进行标准的联合用药方案(万古霉素、替考拉宁或半合成青霉素)的患者相比较,评估其安全性和有效性。共75位患者被纳入该项研究,达托霉素组相比对照组的临床成功率较

高(6 mg/kg 达托霉素 58.3% vs. 8 mg/kg 达托霉素 60.9% vs. 对照组 38.1%)。在两个组中,不良事件的发生频率是类似的;然而,在6 mg/kg和8 mg/kg达托霉素的组中分别有16%和22%患者的肌酸磷酸激酶(creatin phosphokinase,CPK)水平升高(>500 U/L),而相比对照组该比例为8%。

在一项由Corona等^[9]开展的回顾性研究中,20例PJI接受了平均每天6 mg/kg的达托霉素治疗剂量,治疗平均持续时间为44.9天。14名患者接受了评估,其中4名(28.6%)接受了利福平治疗。缓解率比先前的研究更高(78.6%),所有用利福平治疗的患者(包括3名进行DAIR的急性PJI患者)都得到缓解。值得注意的是,2名(10%)发生严重不良反应的患者进行了不联用利福平的达托霉素治疗,并都送入了ICU治疗,1名发生了达托霉素引起嗜酸性肺炎,另一名发生了巨大横纹肌溶解症并伴有急性肾衰竭。因此,作者建议通过每周连续检测血清肌酐来密切监测肌病症状。此外,Jugun等^[10]前瞻性评估16例骨关节感染患者,每天8 mg/kg的达托霉素加上600 mg的利福平,平均持续3周。只有6名患者是PJI,但没有1例患者因出现临床或实验室记录的不良事件而需要调整或停用达托霉素治疗。所有患者在平均15.8个月(12.4~30个月)的随访时症状得到缓解。Lora-Tamayo等^[11]进行了

表2-5-13 达托霉素在PJI中的临床应用经验总结,纳入了超过5个病例的系列研究

作者(年份)	研究类型	病例数/PJI及手术治疗类型	剂量,持续时间	利福平(%)	与达托霉素相关的不良反应(%)	随访时间(月)(范围)	MRSA数/总数(%)	缓解数/总数评估(%)
Rao (2006) ^[7]	前瞻性	12/5 早期急性(DAIR) 7慢性(二期翻修)	4 mg/kg, 6周	0	0	9(7~13)	7/12(58.3)	5/11(45.5)
Byren (2012) ^[8]	RCT	75/慢性(二期翻修)	6 mg/kg 对比 8 mg/kg 对比对照组, 6周	0	CPK>500 μ/L 6 mg/kg: 16% 8 mg/kg: 21.7% 对照组: 8%	5~7	3/25(12) 7/24(30.4) 3/25(12)	6 mg/kg: 14/24(58) 8 mg/kg: 14/23(61) 对照组 I: 8/21(38)
Corona (2012) ^[9]	回顾性	20/8 早期急性(5 DAIR, 3 二期翻修) 12 慢性(9 二期翻修, 3 一期翻修)	6.6 mg/kg (中间值), 6.4周	是: 8(40) 否: 12(60)	CPK: 1(12.5) CPK: 1(8.3) 嗜酸性肺炎: 1(8.3)	20 (12~41)	1/14(7.1)	急性感染: 5/6 (83.3) 慢性感染: 5/7 (71.4)
Jugun (2013) ^[10]	前瞻性	16例骨关节感染(6例PJI)	8.15 mg/kg (中间值)+利福平 600 mg/d, 7.3 (2~17)周	16(100)	0	15.8 (12.4~30)	3/6(50)	全部或部分移除: 3/3(100) DAIR: 3/3(100)
Lora-Tamayo (2014) ^[11]	回顾性	20 早期急性(DAIR)	10 mg/kg + 利福平 600 mg/d, 6周	20(100)	横纹肌溶解: 1(5)	25 (24.4~32.3)	10/18(55.5)	达托霉素+利福平: 9/18(50) 控制组: 15/44 (34)
Chang (2017) ^[16]	回顾性	16/5 早期急性(DAIR) 11 慢性(二期翻修)	8.3 mg/kg, 2周	0	0	27	10/16(62.5)	二期翻修: 10/11(91) DAIR: 4/5(80)

一次回顾性的多中心研究,对 20 例行 DAIR 的急性葡萄球菌 PJI 患者进行了 10 mg/kg 达托霉素联用利福平 6 周疗程时的有效性和安全性的评估。结果与 44 例因氟喹诺酮耐药的葡萄球菌引起的 PJI 的历史对照研究进行了比较。达托霉素组的临床失败率为 50%,而历史对照组为 34%($P=0.265$),其中分别有 29%和 30%出现了微生物学上的失败。

Malizos 等^[12]回顾性地评估了从欧洲 Cubicin® 结果注册和经验(EU-CORE)研究中收集的所有接受达托霉素治疗的骨关节感染患者的真实数据结果。在 638 名患者中,有 206 名(32.3%)为骨髓炎,432 名(67.7%)为骨科器械相关感染。在骨科器械相关感染中,超过 75%的患者接受了 ≥ 6 mg/kg 的达托霉素平均持续时间为 16 天(1~176 天)的治疗。患者的总体缓解率为 85%,PJI 患者为 81.8%。不幸的是,有关感染类型(急性或慢性),MRSA 感染率和手术处理没有被报道。总的来说,78 位(5.5%)患者被报道出现不良事件,严重的为 39 例(6.1%),需要停止的为 35 例(12.2%)。最新的报道是对 16 名患者的回顾性描述,患者在平均 14 天内接受大剂量的达托霉素(每天 8.3 mg/kg)单一用药治疗^[13]。在此之后,所有患者平均持续 35 天接受口服抗生素治疗。口服抗生素组合包括磺胺甲恶唑/甲氧苄苄嘧啶加利福平或夫西地酸加利福平。该研究包括 5 名接受 DAIR 的急性 PJI 患者和 11 名接受二期翻修治疗的慢性 PJI 患者。值得强调重视的是高比率的 MRSA(62.5%)和高缓解率(87.5%)。具体来说,在急性 PJI 中有 1 例失败(9%)和慢性 PJI 中有 1 例失败(20%),都是由于 MRSA 感染导致的失败。没有严重的不良事件被报道。

总之,一项临床试验表明,6 mg/kg 或 8 mg/kg 达托霉素使用 6 周的治愈率高于单用替考拉宁、万古霉素或半合成青霉素。然而,临床数据表明,达托霉素单一用药治疗持续 ≥ 14 天与不良事件相关(主要是 CPK 升高)。相比之下,其他临床研究发现,即使在治疗持续超过 14 天和剂量升至 10 mg/kg 后,达托霉素与利福平联合使用也未发现不良事件的问题。这一数据表明,利福平可以降低血清中达托霉素(糖蛋白 P 的底物)的浓度,但需要更多的数据来支持这一假设^[13]。另一方面,在治疗的前 2 周,使用短疗程大剂量(≥ 8 mg/kg)的达托霉素不联合利福平,然后口服利福平联合用药,似乎表现出很好的耐受性和带来好的结果。最近的数据中体外研究和动物实验模型表明^[5,14],添加达托霉素到氯唑西林或头孢唑林用药里可以起到协同作用。这个组合有希望在使用抗生素治疗的 1~2 周期间避免使用利福平,并减轻选择性的达托霉素耐药突变的风险。

磷霉素

磷霉素具有广谱杀菌活性,包括多重耐药的革兰阳性菌和革兰阴性微生物,具有时间依赖性的杀菌活性,并且

活性能够在较低的 pH 和厌氧环境中维持^[17-19]。磷霉素具有高度的骨穿透性(骨:血清比为 43%),在 MIC 之上实现对绝大多数药敏感微生物的杀伤^[20]。有 3 种药物使用形式:磷霉素钠静脉用药,氨基丁三醇和钙盐结合口服用药。不幸的是,与钙结合的口服生物利用度 $< 20\%$,与氨基丁三醇结合 $< 40\%$ 。因此,只有静脉注射被推荐用来治疗骨感染^[21]。

对革兰阳性菌而言,磷霉素已经在体外试验中被证明了针对 MRSA 的治疗与 β 内酰胺类、达托霉素和利奈唑胺联合用药有强效的协同作用。此外,在一次实验性的异物感染中,磷霉素联合达托霉素或利福平是排在第二位和第三位的治愈率最高的方案(用内植物感染根除的百分比来定义),只排在达托霉素加利福平之后,这一结果也被其他作者证实^[22-26]。然而,目前尚无临床数据支持磷霉素在因革兰阳性菌导致的 PJI 治疗中的有效性。

磷霉素联合碳青霉烯类药物和黏菌素用药对产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌具有杀菌作用^[27,28]。Corvec 等^[29]评价了磷霉素和替加环素单独或与其他药物联用在异物感染模型中对 ESBL 大肠埃希菌的杀菌活性。磷霉素是唯一在单独用药的情况下实现对大肠埃希菌内植物感染的根除的,联合用药中抗菌活性最高的是磷霉素联合黏杆菌素,因此认为磷霉素可用于治疗磷霉素易感的 MDR 革兰阴性菌菌株。值得注意的是,磷霉素可以减少氨基糖苷类抗生素的肾毒性,后者在一些特殊的情况下是唯一有效的药物^[30]。虽然没有用磷霉素治疗由于革兰阴性菌导致的 PJI 的临床经验,但在微生物药敏实验敏感时,它依然应该被认为可以作为在由 MDR 革兰阴性菌导致的感染中的联合用药的一种。

替加环素

替加环素具有抗革兰阳性菌和革兰阴性菌(除假单胞菌)活性,包括万古霉素耐药的肠球菌、耐甲氧西林的葡萄球菌、ESBL 和产碳青霉烯酶的肠杆菌和不动杆菌属。替加环素与利福平联用表现出对肠球菌的协同抗菌作用,与阿米卡星、黏菌素联用表现出对一些 MDR 的肠杆菌属、麦芽食单胞菌和鲍曼不动杆菌的协同抗菌作用。数据显示,在由 MRSA 导致的异物感染模型中,替加环素单一用药的作用类似于万古霉素,与利福平联合用药的作用类似于万古霉素联合利福平用药,联合用药的选择避免了选择性利福平耐药突变的出现^[32,33]。最近的一项对接受选择性骨科手术的健康志愿者进行的研究显示,多剂量替加环素使用表现出良好的骨穿透性(骨:血清之比为 4)^[34]。

一项用替加环素治疗骨髓炎的临床经验记录了 13 例这样的患者,成功率为 85%,但仅有一例与骨科内植物相关。在 PJI 方面,证据水平由于仅有少数病例报告而是有限的^[35]。Vila 等描述了 3 例由于 MDR 的鲍曼不动杆菌引起的 THA 后早期 PJI 的患者进行了清创保留假体,并进行高剂量替加环素(每 12 小时 100 mg)^[36]。所有患者

同时接受黏菌素治疗,平均治疗持续时间为 8.7 天,均接受了至少一次额外的清创,但所有患者在经过平均 2.5 年的随访后,均无症状再发。长时间使用替加环素的主要缺点是高频率的恶心和呕吐。Vila 等将替加环素稀释在 400 mL 葡萄糖溶液中,并进行减慢输液速度的处理,以减少不良反应的发生,治疗表现出很好的耐受性。

相比之下,de Sanctis 评估了 3 名由于碳青霉烯类耐药性的肺炎杆菌导致 PJI 并且治疗结果差的患者^[37]。所有病例均为多重微生物感染,进行了多次手术和复杂的抗生素疗程,包括替加环素(2 例单一用药治疗,1 例与阿米卡星联合用药,1 例与黏菌素联合用药)。两例患者的假体均被取出,但这两例患者死亡,一例接受挽救性截肢的患者幸存。此外,在抗生素治疗过程中,对黏菌素和阿米卡星有耐药性的突变菌株被选择了出来,但未报道替加环素的用药剂量。此外,Asseray 等描述了 4 名由于 MDR 革兰阳性菌导致的 PJI 患者接受了内植物移除和持续治疗时间中位数为 105 天(90~150 天)的替加环素治疗^[38]。另外,2 名患者接受了磷霉素联合治疗,1 名接受了利奈唑胺的联合治疗。除了一个以外的其他所有患者(75%)在平均 20.2 个月(14~32 个月)的随访后表明症状缓解。只有 1 名患者在接受替加环素联合磷霉素治疗后出现贫血、血小板减少的不良反应,但不一定归因于替加环素。但是替加环素的用药剂量方法并没有被明确说明。增加剂量(100 mg/12 小时)的理论依据是基于其药效特性(AUC/MIC)、生物膜是否存在以及相关微生物的多药耐药谱^[39]。进一步的经验和临床研究是必要的,但在微生物药敏敏感时,替加环素应该被认为可以作为在由多重耐药的革兰阳性菌和革兰阴性菌导致的感染中联合用药的一种。

(何人可·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 4255-4260. doi: 10.1128/AAC.00824-07.
- Leite B, Gomes F, Teixeira P, Souza C, Pizzolitto E, Oliveira R. In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampin on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Curr Microbiol*. 2011; 63: 313-317. doi: 10.1007/s00284-011-9980-7.
- Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 3505-3507. doi: 10.1128/AAC.01728-08.
- Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33: 374-378. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.029.
- Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 5251-5256. doi: 10.1128/AAC.00226-10.
- John A-K, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schærli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 2719-2724. doi: 10.1128/AAC.00047-09.
- Rao N, Regalla DM. Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections: a prospective case series. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 451: 34-37. doi: 10.1097/01.blo.0000224021.73163.61.
- Byren I, Rege S, Campanaro E, Yanklev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5626-5632. doi: 10.1128/AAC.00038-12.
- Corona Pérez-Cardona PS, Barro Ojeda V, Rodríguez Pardo D, Pigrau Serrallach C, Guerra Farfán E, Amat Mateu C, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with knee and hip periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 1749-1754. doi: 10.1093/jac/dks119.
- Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, Pagani L, Hoffmeyer P, Lew D, et al. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampin for the treatment of gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop*. 2013; 37: 1375-1380. doi: 10.1007/s00264-013-1856-y.
- Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodríguez-Pardo D, Barberán J, Ribera A, Tornero E, et al. High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80: 66-71. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.022.
- Malizos K, Sarma J, Seaton RA, Militz M, Menichetti F, Riccio G, et al. Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35: 111-118. doi: 10.1007/s10096-015-2515-6.
- Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Modulation of the cellular accumulation and intracellular activity of daptomycin towards phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter in human THP-1 macrophages and madin-darby canine kidney cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51: 2748-2757. doi: 10.1128/AAC.00090-07.
- El Haj C, Murillo O, Ribera A, Vivas M, García-Somoza D, Tubau F, et al. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 5576-5580. doi: 10.1128/AAC.02681-14.
- Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 42: 202-210. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.005.
- Chang YJ, Lee MS, Lee CH, Lin PC, Kuo FC. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 736. doi: 10.1186/s12879-017-2842-6.
- Falagas ME, Kastoris AC, Karagorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34: 111-120. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
- Reffert JL, Smith WJ. Fosfomicin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 845-857. doi: 10.1002/phar.1434.
- Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 862-872. doi: 10.1111/1469-0691.12697.
- Schintler MV, Traummüller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spindel S, Mauric O, et al. High fosfomicin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 574-578. doi: 10.1093/jac/dkp230.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29: 321-347. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
- Mihailescu R, Furustrand T, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of Fosfomicin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreignbody infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 2547-2553. doi: 10.1128/AAC.02420-12.
- Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 606-610. doi: 10.1128/AAC.01570-12.
- Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2682-2685. doi: 10.1093/jac/dks272.
- Utsui Y, Ohya S, Magaribuchi T, Tajima M, Yokota T. Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomicin against methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986; 30: 917-922.
- Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, García de la María C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents*

- Chemother. 2012; 56: 4511–4515. doi: 10.1128/AAC.06449–11.
- [27] Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study — authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 2922. doi: 10.1093/jac/dkv200.
- [28] Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31. doi: 10.1128/CMR.00079–17.
- [29] Corvec S, Furustrand Tafin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 1421–1427. doi: 10.1128/AAC.01718–12.
- [30] Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 1003–1012.
- [31] Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34: 8.e1–e9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.11.006.
- [32] Vaudaux P, Fleury B, Gjinovci A, Huggler E, Tangomo-Bento M, Lew DP. Comparison of tigecycline and vancomycin for treatment of experimental foreign-body infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 3150–3152. doi: 10.1128/AAC.01612–08.
- [33] Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguier R, Tubau F, Cabellós C, et al. Efficacy of tigecycline alone and with rifampin in foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect.* 2011; 63: 229–235. doi: 10.1016/j.jinf.2011.07.001.
- [34] Bhattacharya I, Gotfried MH, Ji AJ, Saunders JP, Gourley I, Diehl A, et al. Reassessment of tigecycline bone concentrations in volunteers undergoing elective orthopedic procedures. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54: 70–74. doi: 10.1002/jcph.201.
- [35] Griffin AT, Harting JA, Christensen DM. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 77: 273–277. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.014.
- [36] Vila A, Pagella H, Amadio C, Leiva A. *Acinetobacter* prosthetic joint infection treated with debridement and high-dose tigecycline. *Infect Chemother.* 2016; 48: 324–329. doi: 10.3947/ic.2016.48.4.324.
- [37] de Sanctis J, Teixeira L, van Duin D, Odio C, Hall G, Tomford JW, et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis.* 2014; 25: 73–78. doi: 10.1016/j.ijid.2014.01.028.
- [38] Asseray N, Bemer P, Corvec S, Boutoille D, Touchais S, Navas D. Tigecycline option for the treatment of bone and joint infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2012; 79: 97–99. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.025.
- [39] Holmberg A, Rasmussen M. Antibiotic regimens with rifampicin for treatment of *Enterococcus faecium* in biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44: 78–80. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.03.008.

5.10 抗微生物治疗(二期翻修)

Scott R. Nodzo, Oscar Murillo, Anne Lachiewicz, Keely Boyle, Michael O'Callaghan

问题 1: 取出感染假体术后抗生素的治疗周期多久为最佳? 术后抗生素治疗的最佳给药方式是什么?

建议: 抗生素治疗应根据致病菌敏感性、患者耐受度和药物副作用而设计个体化治疗方案。并无确凿的证据表明假体取出术后抗生素治疗的确切周期。我们推荐使用 2~6 周的抗生素治疗。如果单独给药可以达到足够的生物利用率且在感染部位能够达到足够的药物浓度来根除感染致病菌,则静脉注射、口服抗生素或者联合使用都可以接受。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 87%;反对: 9%;弃权: 4%。绝对多数,强烈共识。

阐释

二期翻修术是治疗 PJI 最常使用的治疗方案,其成功率为 72%~94%^[1-6]。在取出假体置入占位器后,一般常规使用抗生素治疗,但抗生素的最佳治疗周期和给药途径尚无统一标准。抗生素治疗前明确致病菌对制订个体化治疗方案至关重要。先前的研究表明,当达到 MSIS PJI 标准,但培养阴性的患者,其治疗十分困难,且与培养阳性的患者相比,术后再感染的风险增加 4.5 倍^[5,7]。在最近的一项研究中,达到 MSIS 标准的培养阴性患者使用 NGS 进行研究,81.8%的样本检出一种微生物,其中大多数是低毒的病原菌^[8]。明确感染的微生物及毒性强弱,以及抗生素敏感性是选择抗生素类型和制订抗生素治疗周期的关键因素。

文献未发现延长抗生素治疗(大于 6 周)可显著提高其成功率,且可能会增加抗生素相关并发症和费用^[9-11]。众多文章报道了 6 周或<6 周联合使用口服和静脉注射抗生素治疗的疗效,其成功率为 88%~100%^[6,12-18]。

Bernard 等在 144 例髌、膝关节 PJI(包括 74 例感染假体取出者)中发现,抗生素治疗 12 周与 6 周相比并没有表现出更好的治疗效果^[10]。其中二期翻修的患者抗生素静脉给药的治疗周期的中位值为 10 天^[10]。Hsieh 在 99 例二期翻修患者中,将抗生素静脉给药 4~6 周与 1 周进行对比^[14],末次随访发现 4~6 周者感染治愈率为 91%,1 周者为 89%^[14]。对于耐药菌的治疗,大于 6 周的抗生素治疗并没有提高治愈率。在一项回顾性研究中,TKA 术后因 MRSA 和链球菌导致 PJI 行二期翻修术,抗生素静脉给药小于 6 周和超过 6 周相比,其成功率相似^[13]。

据我们所知,已发表的文章中没有假体取出术后仅口服抗生素与仅静脉给药的对比研究,但一项最新的研究正在进行^[19]。抗生素的治疗主要以静脉给药开始,在局部快速达到有效的血药浓度,一旦术后状态有所改善,可考虑改用口服。然而,越来越多的临床医生和外科医生在感染假体取出术后选择静脉和口服联合使用,其中还包括部分医生使用利福平作为辅助药物^[20-22]。Darley 等描述了小

样本髌关节 PJI 二期翻修的成功经验,其二期假体植入术前平均使用 14 天(12~28 天)的静脉给药,然后口服抗生素 6 周(2~25 周),并全程联用利福平治疗^[21]。Bassetti 等报道了运用“乌迪内策略”的成功经验,在假体取出术后,尤其是革兰阳性菌 PJI,静脉给予糖肽类和脂肽类抗生素联合利福平 2 周,然后口服利奈唑胺 4 周,如果连续 2 周 CRP 恢复正常值,则所有的治疗在第六周后停止^[20]。目前, IDSA 推荐,对于假体取出术后,应静脉给予或口服生物利用率高且敏感抗生素 4~6 周,推荐的等级为 A II 级^[23]。然而,许多专家组成员会使用 6 周的疗程应对毒性更强的致病菌,如金黄色葡萄球菌^[23]。同样,意大利指南推荐假体取出术后静脉给药 2~3 周和口服抗生素 5~6 周,对于难治性致病菌,推荐取出所有内植物并静脉给药 6 周^[24]。此外,西班牙感染病和临床微生物学会最新的指南与 IDSA 指南相似,推荐静脉给予或者口服高生物利用率的敏感抗生素 4~6 周^[25]。

总之,对于假体取出术后抗生素的治疗周期和给药途径并没有达成统一共识。当前大多数研究和感染病协会主张抗生素治疗周期为 4~6 周。虽然一些证据表明更短的治疗周期可能有效,但仍需进一步研究。因抗生素静脉给药的时间有所限制,可联合口服或续贯口服抗生素治疗。经多学科讨论,如果抗生素敏感性高,生物利用度高,也可单独使用口服抗生素治疗。

(杜银桥/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Nodzo SR, Boyle KK, Spiro S, Nocon AA, Miller AO, Westrich GH. Success rates, characteristics, and costs of articulating antibiotic spacers for total knee periprosthetic joint infection. *Knee*. 2017; 24: 1175-1181. doi: 10.1016/j.knee.2017.05.016.
- [2] Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-infection outcomes following one- and two-stage surgical revision of infected knee prosthesis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0151537. doi: 10.1371/journal.pone.0151537.
- [3] Puhto AP, Puhto TM, Niinimäki TT, Leppilahti JI, Syrjälä HPT. Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *J Arthroplasty*. 2014; 29: 1101-1104. doi: 10.1016/j.arth.2013.12.027.
- [4] Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2012; 36: 65-71. doi: 10.1007/s00264-011-1267-x.
- [5] Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3049-3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8.
- [6] Castelli CC, Gotti V, Ferrari R. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer. *Int Orthop*. 2014; 38: 405-412. doi: 10.1007/s00264-013-2241-6.
- [7] Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: 430-436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793.
- [8] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [9] Duggal A, Barsoum W, Schmitt SK. Patients with prosthetic joint infection on IV antibiotics are at high risk for readmission. *Clin Orthop Relat Res*. 2009; 467: 1727-1731. doi: 10.1007/s11999-009-0825-7.
- [10] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect*. 2010; 61: 125-132. doi: 10.1016/j.jinf.2010.05.005.
- [11] Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2570-2575. doi: 10.1093/jac/dks277.
- [12] Hart WJ, Jones RS. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88: 1011-1015. doi: 10.1302/0301-620X.88B8.17445.
- [13] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1227-1231. doi: 10.2106/JBJS.E.01192.
- [14] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.
- [15] McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129: 489-494. doi: 10.1007/s00402-008-0683-x.
- [16] Hoard-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty? *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 171-174.
- [17] Takigami I, Ito Y, Ishimaru D, Ogawa H, Mori N, Shimizu T, et al. Two-stage revision surgery for hip prosthesis infection using antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010; 130: 1221-1226. doi: 10.1007/s00402-009-0991-9.
- [18] Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91: 44-51. doi: 10.1302/0301-620X.91B1.20930.
- [19] Li HK, Scarborough M, Zambellas R, Cooper C, Rombach I, Walker AS, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections (OVIVA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015; 16: 583. doi: 10.1186/s13063-015-1098-y.
- [20] Bassetti M, Cadeo B, Villa G, Sartor A, Cainero V, Causero A. Current antibiotic management of prosthetic joint infections in Italy: the "Udine strategy." *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: i41-i45. doi: 10.1093/jac/dku251.
- [21] Darley ESR, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2405-2408. doi: 10.1093/jac/dkr277.
- [22] Farhad R, Roger P-M, Albert C, Pelligri C, Touati C, Dellamonica P, et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29: 217-222. doi: 10.1007/s10096-009-0842-1.
- [23] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1-10. doi: 10.1093/cid/cis966.
- [24] Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009; 37: 478-496. doi: 10.1007/s151010-009-8269-2.
- [25] Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35: 189-195. doi: 10.1016/j.eimc.2016.08.012.

Viktor Janz, Craig J. Della Valle, Linda I. Suleiman

问题 2: 在假体再植入术后,延长口服抗生素预防感染是否可以降低远期失败的风险? 如果可以,应使用什么类型的抗生素? 治疗周期又是多长?

建议: 有可能降低远期失败风险。有新的证据表明,假体再植入术后口服原致病菌敏感抗生素 3 个月,可降低 PJI 导致的早期失败的风险。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 76%;反对: 18%;弃权: 6%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 是髌、膝关节置换术后灾难性的并发症之一,且有较高的复发率和病死率^[1-3]。为了治疗该并发症,已尝试了很多方法,方法之一是置入 ALCS 和术后抗生素治疗的二期翻修术^[4]。Hanssen 等报道了二期翻修术的成功率为 90%^[4]。更多最新的研究表明,由于原致病菌或者新发致病菌导致的术后复发感染,使得二期翻修具有较高的失败率^[5-7]。

假体再植入术后抗生素治疗是否会降低术后的失败率,为了解决该问题,我们进行了广泛的文献检索。去除重复的文献,共发现了 111 篇文献。浏览摘要后,排除了 52 篇文献。在剩余的 59 篇文献中,有 3 篇原创文献比较了二期翻修术后延长抗生素治疗的效果。

这 3 篇文献都是近几年发表的(2011~2016 年),病例数为 66~107 例。最高质量的研究是一项多中心前瞻性 RCT。两项回顾性研究评价了二期假体植入术后预防性抗生素的使用。Zywił 等将膝关节二期翻修术后的患者分为两组,一组为二期假体植入术后口服抗生素平均 33 天(28~43 天)的 28 名患者,另一组为术后静脉注射抗生素 24~72 小时作为标准预防的 38 名患者。进行了 12 个月的随访,并评估再次感染情况。发现口服抗生素组的再感染率为 4%,而围术期常规静脉注射抗生素的对照组为 16%^[8]。口服抗生素组只有 1 名患者再感染,检出的微生物为 MRSA,而该致病菌与感染假体取出时的结果相同。而在围术期短期预防性静脉注射抗生素组,各种毒力较低的致病菌是导致再感染的主要原因。相同的研究团队在另外一项研究中,对髌关节二期翻修术后进行分析,Johnson 等发现围术期抗生素组再感染率为 13.6%,而二期翻修术后继续口服抗生素 14 天的再感染率为 0%^[9]。

一项 RCT 报道了二期假体植入术后延长预防性口服抗生素的使用^[10],这项多中心的研究随机把患者分为两组,一组(治疗组)为口服抗生素 3 个月,另一组(对照组)为标准预防性静脉注射抗生素 72 小时。包含 107 名髌、膝关节 PJI 进行二期翻修术的患者,并在一期感染假体取出时符合 MSIS PJI 诊断标准,二期假体植入时培养阴性。

感染复发率在对照组为 19%,在治疗组为 5% ($P = 0.0162$)。对照组 9 例复发感染中,8 例为新的致病菌感染;而延长口服抗生素组 3 例复发感染中,1 例为新的致病菌。治疗组中,3 例因胃肠道不适、恶心等不良反应不得不停用抗生素。另外 3 例有轻微的不良反应,例如皮疹、酵母菌感染;尽管有上述轻微不良反应,仍需继续服用抗生素治疗。

基于现有的文献,有中等证据表明,二期翻修假体植入术后相对较短(3 个月)的口服抗生素治疗可降低因复发感染而导致的早期失败率。所有的有关评价抗生素抑制再感染的研究都是短期的,由于上述随机研究并没有满 2 年的病例随访报道,所以需要更长时间的随访来进一步评价。此外,还要注意抗生素使用时的一些问题,有些患者不得不停用抗生素。在任何情况下使用抗生素都要权衡药物副作用、社会经济负担及潜在的药物耐药性等风险。

(杜银桥/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008; 23: 984-991. doi: 10.1016/j.arth.2007.10.017.
- [2] Klouche S, Soriali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010; 96: 124-132. doi: 10.1016/j.rcot.2010.02.005.
- [3] Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am*. 2005; 87: 1746-1751. doi: 10.2106/JBJS.D.02937.
- [4] Hanssen AD. Managing the infected knee: as good as it gets. *J Arthroplasty*. 2002; 17: 98-101.
- [5] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [6] Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1422-1429. doi: 10.1056/NEJMr035415.
- [7] Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty*. 2013; 28: 1486-1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021.
- [8] Zywił MG, Johnson AJ, Stroh DA, Martin J, Marker DR, Mont MA. Prophylactic oral antibiotics reduce reinfection rates following two-stage revision total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011; 35: 37-42. doi: 10.1007/s00264-010-0992-x.
- [9] Johnson AJ, Zywił MG, Jones LC, Delanois RE, Stroh DA, Mont MA. Reduced re-infection rates with postoperative oral antibiotics after two-stage revision hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013; 14: 123. doi: 10.1186/1471-2474-14-123.
- [10] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 56-61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.

José Cordero-Ampuero, Marc Nijhof, Katherine Belden

问题 3: 二期翻修感染假体取出术后,何时将抗生素由静脉给药改为口服最佳?

建议: 有证据表明,在二期翻修假体取出术后,抗生素静脉给药至少 5~7 天后可改为口服治疗。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 83%; 反对: 14%; 弃权: 3%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

二期翻修术的一期假体取出占位器植入术, 通常用于治疗不符合一期翻修适应证, 全身状况可耐受多次手术且外科医生认为有再置换可能的 PJI 患者^[1]。术后全身应用抗生素治疗是二期翻修术的重要组成部分。全身抗生素治疗的最佳时间和给药途径已成为众多研究的方向, 但尚未形成明确的有效建议。

对于二期翻修术治疗 PJI, 一些研究建议应使用高敏感性和高生物利用度的抗生素静脉或口服治疗 4~6 周^[1-3]。为了在短时间内获得理想的血浆浓度, PJI 通常采用静脉给药。而建立静脉通道有可能导致感染和血栓栓塞性疾病的发生^[4]。口服抗生素治疗可减少对患者的损伤、降低经济负担和减少住院时间, 鉴于口服治疗的以上优点, 研究者已经开始研究哪些患者适合口服治疗。

目前, 没有高质量的研究比较抗生素静脉给药不同应用周期的疗效。治疗初期短期的静脉给药可减少致病菌的数量和降低细菌耐药的风险^[5-7], 然后改为口服抗生素来完成治疗疗程已被证明是有效的。Darley 等对 17 例髌关节 PJI 行二期翻修术的研究表明, 抗生素静脉给药 10~14 天后转为口服 6~8 周的治疗是成功的^[8]。Ciriviri 等和 Ascione 等使用类似的治疗方式, 并获得了很高的成功率^[9,10]。还有研究显示, 静脉给药 5~7 天后继续口服治疗也获得了成功^[11-13]。在一项研究中, CRP 下降被用于指导静脉给药改为口服的时间^[14]。一些置入 ALCS 的患者只使用较短时间静脉给药的观察性研究中, 也报道了成功的疗效^[15,16]。值得注意的是, 对成人慢性骨髓炎的治疗进行检索, 找到一篇纳入 5 项小样本临床试验共 180 例骨或关节感染患者的 Cochrane 评价, 结果表明未发现抗生素静脉给药优于口服治疗^[17]。

对于骨或关节感染的患者, 要研究口服抗生素在骨与关节感染中的疗效, 需要进行前瞻性的随机临床试验。最近发布的 OVIVA(口服与或静脉给药治疗骨和关节感染) 试验结果是一项重要贡献。该研究是来自英国 30 家医院开展的平行分组、随机(1:1)、非盲、非劣效性试验, 来对比在骨和关节感染中静脉和口服抗生素治疗效果。口服或静脉给药都是 6 周, 选择口服抗生素在治疗开始时有 ≤ 7 天的静脉注射抗生素治疗。2013 年, 从包含 228 名受试者的初期试验所得出的结果, 支持继续进行这项多中心试验。最终对 1 015 名受试者进行分析, 通过评估 1 年内随机试验里出现的失败病例, 发现在治疗骨与关节感染的前 6 周内口服抗生素的治疗效果并不比静脉给药治疗差^[18]。这项研究包含 302 例感染假体或内植物取出者。此外, 一项前瞻性研究显示, 二期假体植入术后延长口服抗生素可降低感染复发率^[19]。

鉴于口服抗生素也可具有高生物利用度和良好的组织渗透性等优点, 二期翻修假体取出后, 可考虑缩短早期静脉给药时间, 并随之改为口服治疗。然而还需要更多的前瞻性研究来对比静脉给药不同周期的疗效, 来进一步明确静脉给药改为口服的最佳时间。然而, 基于现有的证据, 对于一些 PJI, 至少短期静脉给药后改为口服治疗是可行的。

(杜银桥/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013; 56. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [2] Spill F O. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Med Mal Infect*. 2010; 40: 185-211. doi: 10.1016/j.medmal.2009.12.009.
- [3] Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borri S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009; 37: 478-496. doi: 10.1007/s15010-009-8269-2.
- [4] Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1651-1671. doi: 10.1086/420939.
- [5] Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2006; 66: 1089-1105. doi: 10.2165/00003495-200666080-00005.
- [6] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 1998; 279: 1537-1541. doi: 10.1001/jama.279.19.1537.
- [7] Kim BN, Kim ES, Oh MD. Oral antibiotic treatment of staphylococcal bone and joint infections in adults. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 309-322. doi: 10.1093/jac/dkt374.
- [8] Darley ESR, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2405-2408. doi: 10.1093/jac/dkr277.
- [9] Ciriviri J, Talevski D, Nestorovski Z, Vraniskoski T, Mishevskaperchinkova S. A two phase treatment of an infected hip endoprosthesis. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umjet Oddelenie Za Med Nauki*. 2015; 36: 195-202. doi: 10.1515/prilozi-2015-0067.
- [10] Ascione T, Pagliano P, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Esposito S. Oral therapy, microbiological findings, and comorbidity influence the outcome of prosthetic joint infections undergoing 2-stage exchange. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2239-2243. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.057.
- [11] Cordero-Ampuero J, Esteban J, García-Cimbrelo E, Munuera L, Escobar R. Low relapse with oral antibiotics and two-stage exchange for late arthroplasty infections in 40 patients after 2-9 years. *Acta Orthop*. 2007; 78: 511-519. doi: 10.1080/17453670710014167.
- [12] Silvestre A, Almeida F, Renovell P, Morante E, López R. Revision of infected total knee arthroplasty: Two-stage reimplantation using an antibiotic-impregnated static spacer. *Clin Orthop Relat Res*. 2013; 5: 180-187. doi: 10.4055/cios.2013.5.3.180.
- [13] Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L, Stern R, Rohner P, Peter R, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect*. 2010; 61: 125-132. doi: 10.1016/j.jinf.2010.05.005.
- [14] Houshian S, Zawadzki AS, Riegels-Nielsen P. Duration of postoperative antibiotic therapy following revision for infected knee and hip arthroplasties. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 685-688. doi: 10.1080/003655400459630.
- [15] Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91-B: 44-51. doi: 10.1302/0301-620X.91B1.20930.
- [16] Hart WJ. Two-stage revision of infected total knee replacements using articulating cement spacers and short-term antibiotic therapy. *J Bone Joint Surg Br*. 2006; 88-B: 1011-1015. doi: 10.1302/0301-620X.88B8.17445.
- [17] Conterno LO, Da Silva Filho CR, Lo C. Antibiotics for treating

- chronic osteomyelitis in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD004439.pub3. www.cochranelibrary.com.
- [18] Scarborough M, Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker S, Kumin M, et al. Oral versus intravenous antibiotics for the treatment of bone and joint infection (Oviva): multicentre randomised controlled

- trial. Bone Joint J. 2017; 99-B: 42-42.
- [19] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: multicenter, randomized controlled trial. Clin Orthop Relat Res. 2017; 475: 56-61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.

Henk Eijer, Brian de Beaubien, Ian Stockley, Adam Kratky, Bernard Kessler, Kimberly E. Martin, Chris Ferry, Michael J. Petrie, Kerri Bell

问题 4: 对于慢性 PJI, 感染假体取出术后能否考虑 2 周以内的短期抗生素治疗?

建议: 可以。在积极有效的清创和 ALCS 或珠链植入术后, 可考虑小于 2 周的短期全身抗生素治疗。一些研究显示与更长时间的全身抗生素治疗相比, 短期治疗的感染清除率也获得了令人满意的结果。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 64%; 反对: 32%; 弃权: 4%。绝对多数, 弱共识。

阐释

PJI 的成功治疗需要进行合理的外科手术干预和术后抗生素治疗。常用的几种有创的外科手术包括清创和灌注冲洗感染假体、一期翻修术、有/无占位器植入或髓腔骨水泥延长杆植入的二期翻修术、感染假体取出旷置术和截肢。然而, 抗生素治疗(单独静脉给药或者静脉和口服联合用药)的最佳时间尚不清楚。随着抗生素耐药性的不断出现和全球医疗健康成本不断上升, 如果短期抗生素治疗效果与传统的 6~12 周的疗效相同, 那么这将变得非常有意义。

缩短全身抗生素使用时间的根本原因是基于 ALCS

或珠链洗脱下来的抗生素可在局部达到较高的浓度。局部组织的抗生素浓度高于常见感染致病菌的 MIC^[1-3] (表 2-5-14 和表 2-5-15)。该浓度高于抗生素单独静脉给药所能达到的水平。

尽管一些研究团队报道, 仔细清创、联合局部和短期全身抗生素治疗获得了良好的临床疗效, 但大多数短期抗生素治疗的研究都是小样本的回顾性研究。抗生素治疗小于 2 周的研究报道很少。此外, 在感染的定义、清创的方法、全身性抗生素和 ALCS 的不同组合、二期假体植入术后抗生素的治疗等方面, 各研究间存在显著的不均一性。虽然结果较为乐观, 但各研究间的不均一性使其很难作为明确的证据来支持间歇期短期抗生素治疗。

表 2-5-14 各种抗生素的有效药浓度范围和 MBEC

抗 生 素	治疗峰值 (mg/L; μg/mL)	MBEC(mg/L; μg/mL)				
		金黄色葡萄球菌	MRSA	铜绿假单胞菌	表皮葡萄球菌	大肠埃希菌
阿奇霉素	0.3~0.6		5 120	2 560		
头孢他啶	<150			2 560~5 120		
环丙沙星	2.5~4		256~1 280	80~1 280		
克林霉素	<0.5		64~>1 024			
黏菌素	1~4			160~2 560		
达托霉素	6~10	600	1 014			
多西环素	<10		64~128			
红霉素	0.5~3	6 400	64~>1 024	2 560		
庆大霉素	5~10	6 400	1~>256	512xMIC		
利奈唑胺/ 哌拉西林	0.5~4	6 400	4~>1 024			
	5~20			>5 120		
妥布霉素	5~10	160~4 000	≥8 000	250~2 000	≥8 000	62.5~125
万古霉素	25~50	2 000~8 000	2 000~8 000		1 000~8 000	

表 2-5-15 通过骨水泥洗脱的抗生素局部峰值浓度

作者	骨水泥抗生素含量	关节内抗生素峰值浓度/(mg/L)
Masri 等 ^[8]	ALCS: 每 40 g 骨水泥含(加)1.2~4.8 g 妥布霉素和 1~2 g 万古霉素	1.25~16.97
Hsieh 等 ^[7]	ALCS: 每 40 g 骨水泥含(加)4 g 万古霉素和 4 g 氨基南	万古霉素: 1 538 氨基南: 1 003.5
Anagnostakos 等 ^[9]	ALCS+珠链: 每 40 g 骨水泥含(加)1 g 庆大霉素和 4 g 万古霉素	庆大霉素: 115.70 万古霉素: 80.40
Fink 等 ^[10]	ALCS:“预先”混合	庆大霉素: 50.93 万古霉素: 177.24 克林霉素: 322.29

在一项不符合 Consort 指南的小样本随机对照试验中, Nelson 等研究了 26 例因 PJI 而行二期翻修的患者, 比较了二期翻修间歇期使用抗生素骨水泥珠链联合不超过 5 天的全身抗生素治疗和传统间歇期单独使用全身抗生素治疗的效果。所有患者都在一期感染假体取出术后 6 周行假体再植入。平均随访 32 个月, 感染清除率在抗生素骨水泥珠链组为 100%, 在单独全身抗生素治疗组为 93%^[4]。

在一项回顾性研究中, McKenna 等报道了 30 例 TKA 术后 PJI 患者, 假体取出后植入含有万古霉素、庆大霉素、妥布霉素的骨水泥占位器并联合全身性使用万古霉素治疗 5 天, 对该治疗方式的有效性进行了评估。在二期翻修的间歇期(平均 16 周)没有复发感染的报道。二期假体植入术后再次全身性使用抗生素 5 天。在随访的 35 个月中, 感染清除率为 100%^[2]。

在另一项回顾性研究中, Whittaker 等报道了 THA 术后 PJI 的病例, 假体取出后植入含有万古霉素和庆大霉素的骨水泥占位器并全身使用万古霉素 2 周。3 例(7%)患者在二期假体植入术前因复发感染而再次清创。在所有接受二期假体植入的患者中, 平均随访 49 个月, 92.7% 的患者未出现感染^[5]。

Hoad-Reddick 等也对 38 例二期翻修的患者进行了回顾性分析, 一期感染假体取出术中 ALCS 或者珠链(含有万古霉素或者庆大霉素, 或者两者都有), 术后 8 小时和 16 小时分别使用全身预防性广谱抗生素, 后期不再使用抗生素。二期假体植入术后, 在平均 56.4 个月的随访中, 感染清除率为 89%^[6]。

在一项纳入 107 例髌关节 PJI 的患者(36 例为复发性 PJI)的回顾性分析中, Hsieh 等将间歇期抗生素静脉给药 1 周的 56 例患者和静脉给药 4~6 周的 51 例患者的疗效进行对比, 所有患者二期假体植入术后口服抗生素 2 周, 且均使用含抗生素的占位器。在平均随访的 43 个月(24~60 个月)中, 感染清除率分别为 92.4%(1 周)和

91.3%(4~6 周)^[7]。在所有的研究中, 完成二期假体植入术后, 感染的清除率为 86.7%~100%, 与标准的 4~6 周抗生素治疗的效果相当。

由于耐药致病菌的不断出现, 合理使用抗生素显得尤为重要。在 PJI 的治疗中, 可考虑短期应用抗生素治疗(小于 2 周)。但仍需要前瞻性随机对照研究试验来进一步探究这一问题。

(杜银桥/周勇刚·译 陈继营·审校)

参考文献:

- [1] Jia YT, Zhang Y, Ding C, Zhang N, Zhang DL, Sun ZH, et al. Antibiotic-loaded articulating cement spacers in two-stage revision for infected total knee arthroplasty: individual antibiotic treatment and early results of 21 cases. *Chin J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*. 2012; 15: 212-221.
- [2] McKenna PB, O'Shea K, Masterson EL. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129: 489-494. doi: 10.1007/s00402-008-0683-x.
- [3] Senthil S, Munro JT, Pitto RP. Infection in total hip replacement; meta-analysis. *Int Orthop*. 2011; 35: 253-260. doi: 10.1007/s00264-010-1144-z.
- [4] Nelson CL, Evans RP, Blaha JD, Calhoun J, Henry SL, Patzakis MJ. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1993; 96-101.
- [5] Whittaker JP, Warren RE, Jones RS, Gregson PA. Is prolonged systemic antibiotic treatment essential in two-stage revision hip replacement for chronic gram-positive infection? *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91-B: 44-51. doi: 10.1302/0301-620X.91B1.20930.
- [6] Hoad-Reddick DA, Evans CR, Norman P, Stockley I. Is there a role for extended antibiotic therapy in a two-stage revision of the infected knee arthroplasty? *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87: 171-174.
- [7] Hsieh PH, Huang KC, Lee PC, Lee MS. Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer; retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64: 392-397. doi: 10.1093/jac/dkp177.
- [8] Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty*. 1998; 13: 331-338.
- [9] Anagnostakos K, Wilmes P, Schmitt E, Kelm J. Elution of gentamicin and vancomycin from polymethylmethacrylate beads and hip spacers in vivo. *Acta Orthop*. 2009; 80: 193-197. doi: 10.3109/17453670902884700.
- [10] Fink B, Vogt S, Reinsch M, Büchner H. Sufficient release of antibiotic by a spacer 6 weeks after implantation in two-stage revision of infected hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3141-3147. doi: 10.1007/s11999-011-1937-4.

5.11 抗生素抑制治疗

Massimo Franceschini, Rafael Franco-Cendejas, Massimo Coen, Federico Calabrò

问题 1: 在初次 TJA 后,延长口服抗生素是否有作用?

建议: 不建议。不建议在初次 TJA 术后将延长口服抗生素作为围术期预防用药。在伤口闭合后,超过 24 小时继续预防性使用抗生素尚未证实有益。实际上,它可能有助于细菌耐药性的发展,带来风险并增加医疗成本。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 95%;反对: 4%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

术前全身静脉注射抗生素可减少 TJA 术后感染的风险。许多准则,包括由 ASHP、IDSA、SIS 和 SHEA 联合提出的,都建议术前使用抗生素^[1]。

最近由 CDC 制定的预防 SSI 的指南规定,在清洁和清洁-污染的手术中,手术室内伤口闭合后不需要额外的抗生素,即使存在引流管(I A 类推荐;高质量证据)^[2]。然而,后者的建议是基于非骨科手术。AAHKS 资助了一项大型随机前瞻性研究,以研究在接受 TJA 的患者中使用单一剂量和 24 小时剂量的预防性抗生素的差异(如果有的话)。虽然一项研究的结果还在等待中,但大多数外科医生选择给接受 TJA 治疗的患者使用多剂预防性抗生素。

然而,有许多研究证明,短期使用抗生素并不会使患者的 SSI/PJI 风险高于延长抗生素治疗者^[3-5]。Thornley 等系统评价,评估了术后预防性使用抗生素的证据及其在初次 THA 或 TKA 患者中降低 SSI 的作用^[6]。汇总的结果表明,延长术后预防性抗生素的使用并未显著降低 SSI 的发生率(OR 0.01, 95% CI 0.00~0.02)。然而,因为研究中存在偏差、不一致和不精确,证据的总体质量非常低^[6]。

极少有研究评估接受 TJA 治疗的患者是否应该延长使用口服抗生素治疗。最近在 AAHKS 年会上汇报的一项研究表明,当接受 TJA 治疗的患者长期(7 天)口服抗生素时,SSI/PJI 的概率显著减低。该研究本质上是回顾性的,由一个相对较小的队列组成,随访时间相对较短,而且并未披露他们对于 PJI 或 SSI 的确切定义。除此之外,没

有其他研究证明 TJA 后长期口服抗生素会给患者带来益处。现有的证据不支持术后继续静脉或口服抗生素来预防 SSI。

抗生素的使用存在许多风险,其中最重要的是与抗菌药物耐药性的出现相关。此外,不必要地使用抗生素可能导致机会性感染,例如艰难梭状芽孢杆菌相关疾病,这可能导致住院时间延长,增加护理成本,病残率和病死率^[7]。

由于缺乏坚实的证据,并且由于医学界迫切需要遵守抗生素管理的要求,我们不建议在接受初次 THA 或 TKA 的患者中延长使用口服或静脉注射抗生素。

(张飞洋·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg*. 2005; 140: 174-182. doi: 10.1001/archsurg.140.2.174.
- [2] Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017; 152: 784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
- [3] Williams DN, Gustilo RB. The use of preventive antibiotics in orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 1984; 83-88.
- [4] García S, Lozano ML, Gatell JM, Soriano E, Ramon R, Sanmiguel JG. Prophylaxis against infection. Single-dose cefonicid compared with multiple-dose cefamandole. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73: 1044-1048.
- [5] Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, Muijtjens HL, van Horn JR, Slooff TJ. Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 50: 215-220.
- [6] Thornley P, Evaniew N, Riediger M, Winemaker M, Bhandari M, Ghert M. Postoperative antibiotic prophylaxis in total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Open*. 2015; 3: E338-E343. doi: 10.9778/cmajo.20150012.
- [7] Campbell R, Dean B, Nathanson B, Haidar T, Strauss M, Thomas S. Length of stay and hospital costs among high-risk patients with hospital-origin *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Med Econ*. 2013; 16: 440-448. doi: 10.3111/13696998.2013.770749.

Angela Hewlett, John Segreti

问题 2: 假体再植入术后培养 14 天为阴性的患者口服抑制性抗生素的作用是什么?

建议: 口服抗生素的使用可能有助于降低培养阴性患者假体再植入术后的再感染率,但需要进一步研究。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 73%; 反对: 21%; 弃权: 6%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

一项随机对照研究^[1]以及三项回顾性研究对二期翻修手术后口服抗生药的作用进行了评估^[2-4], 其中三项研究发现再植入后接受口服抗生药治疗的患者再次感染率降低。一项回顾性研究评估了 PJI 患者中口服抗生药的作用, 其中包括一组二期翻修术的患者, 发现抗生药抑制组和非抑制组之间的假体生存率没有差异^[4]。上述所有研究的随访时间长短不一, 其中一项研究仅报道了初步结果, 仍在进行随访中。所有这些研究中的样本量相对较小, 并且长期随访时间有限。

在这些研究中, 根据治疗医师的判断使用不同的抗生药, 所有这些抗生药都有不同的生物利用度和抗菌活性谱。一些被选择用于再植入术后的口服抗生药具有接近 100% 的生物利用度 (如氟喹诺酮和利奈唑胺), 其更多地应属于“主动治疗”范畴, 而不是“抑制性治疗”。这些研究中的致病微生物也各不相同, 这可能影响结果。在一项研究中^[3], 在取出假体时 50% 的培养标本未鉴定出微生物, 因此这些患者只能接受经验性治疗, 使得药物的选择变得

困难。口服抗生药的不良事件, 包括患者提前终止治疗的情况都有报道, 在确定抗菌治疗是否适合患者时应始终考虑这一点。

大致来说, 这些研究可能代表了一种信号, 即假体再植入后给予口服抗生药可能是有益的, 但是, 有必要通过进一步研究来证实这些发现。

(张飞洋·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange; multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 56-61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.
- [2] Johnson AJ, Zywiol MG, Jones LC, Delanois RE, Stroh DA, Mont MA. Reduced re-infection rates with postoperative oral antibiotics after two-stage revision hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 123. doi: 10.1186/1471-2474-14-123.
- [3] Zywiol MG, Johnson AJ, Stroh DA, Martin J, Marker DR, Mont MA. Prophylactic oral antibiotics reduce reinfection rates following two-stage revision total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2011; 35: 37-42. doi: 10.1007/s00264-010-0992-x.
- [4] Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1220-1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.

Eric Senneville

问题 3: 对于慢性 PJI 患者, 哪些患者应考虑长期服用抑制性口服抗生药而不是手术治疗?

建议: 对于不适合手术的患者、预期手术不能改善患者的功能结果以及拒绝手术的患者, 可考虑长期抑制性口服抗生药而不是手术治疗。

证据等级: 共识。

代表投票: 同意: 95%; 反对: 4%; 弃权: 1%。全体一致, 一致共识。

阐释

我们进行了充分的文献检索, 以探讨对慢性 PJI 患者使用抑制性抗生药而不是外科手术干预治疗的作用, 但没有检索到这样的研究。据我们所知, 没有研究专门研究过适合于使用长期抑制性抗生药治疗而不是手术治疗慢性 PJI 患者的基本特点。

患有 PJI 的患者最好通过外科手术治疗, 包括取除感染的假体或者感染部位清创和更换组配式部件。外科手术干预的目的是减少细菌载荷 (生物载荷) 和在抗生药或宿主免疫系统不能进入的假体组件上形成的生物膜。然而, 在某些情况下, 在手术过程中取除全部或部分感染的内植物不符合患者的最佳利益, 在这种情况下, 长期抗生药抑制治疗可以成为应用于这些患者的独特抗感染疗法。在这种情况下, 使用抗生药的目

的是尽可能降低来自感染部位的微生物增殖而出现的全身毒性作用的风险。在这种情况下给予抗生药的另一个原因是试图通过减少伤口或窦道的渗液来控制感染范围^[1-6]。

长期使用抑制性抗生药的适应证在文献中尚不清楚或未充分研究。在没有证据的情况下, 我们认为非手术干预的抑制性抗生药对下列患者可能是一种选择: ① 因患者的一般情况而禁忌手术的患者。② 当手术不能改善功能结果时, 如先前多次手术失败的患者。③ 拒绝手术的患者。

鉴于感染获得缓解的可能性比较低, 甚至控制感染的可能性都比较低, 以及长期应用抗生药对患者和社会的潜在不利影响, 最好由多学科团队共同合作、共同决策治疗方案。

(张飞洋·译 张先龙/王俏杰·审校)

参考文献:

- [1] Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 711-713.
- [2] Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 55-60. doi: 10.1097/01.blo.0000087321.60612.cf.
- [3] Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1988; 3: 109-116.
- [4] Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97: 1220-1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.
- [5] Prendki V, Sergent P, Barrelet A, Oziol E, Beretti E, Berlioz-Thibal M, et al. Efficacy of indefinite chronic oral antimicrobial suppression for prosthetic joint infection in the elderly: a comparative study. *Int J Infect Dis*. 2017; 60: 57-60. doi: 10.1016/j.ijid.2017.05.008.
- [6] Pradier M, Robineau O, Boucher A, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection*. 2018; 46: 39-47. doi: 10.1007/s15010-017-1077-1.



6 结 局

Yale J. Fillingham, Craig J. Della Valle, Linda I. Suleiman, Bryan D. Springer, Thorsten Gehrke, Stefano Bini, John Segreti, Antonia F. Chen, Karen Goswami, Timothy L. Tan, Noam Shohat, Claudio Diaz-Ledezma, Adam J. Schwartz, Javad Parvizi

问题 1: PJI 患者手术治疗成功的定义是什么? 应该考虑哪些临床、手术、微生物和功能方面的指标?

建议: PJI 的治疗通常不是一分为二的两种结局, 结局更多表现为有梯度的成功或失败。因此, 结局报告工具可分为 4 级, 每级均包含不同水平的成功或者失败。PJI 治疗的结局报告如下(关于每级中各指标的定义详见阐述部分): ① 1 级: 感染控制。无须继续抗生素治疗。② 2 级: 感染控制。但患者需接受抗生素抑制疗法。③ 3 级: 需再手术和(或)翻修和(或)保留占位器(根据再手术的类型分为 A、B、C、D、E、F 6 个亚组)。A. 无菌性翻修距初次 PJI 治疗 > 1 年; B. 感染性翻修(包括清创、DAIR)距初次 PJI 治疗 > 1 年(除外截肢术、切除关节置换术和关节融合术); C. 无菌性翻修距初次 PJI 治疗 ≤ 1 年; D. 感染性翻修(包括 DAIR)距初次 PJI 治疗 ≤ 1 年(除外截肢术、切除关节置换术和关节融合术); E. 截肢术、切除关节置换术和关节融合术; F. 保留占位器。④ 4 级: 死亡(分为 A 或 B 亚组)。A. 死亡距初次 PJI 治疗 ≤ 1 年; B. 死亡距初次 PJI 治疗 > 1 年。

证据等级: 专家共识。

代表投票: 同意: 82%; 反对: 14%; 弃权: 4%。绝对多数, 强烈共识。

阐释

MSIS 对 PJI 的定义, 为 PJI 研究提供了标准化的患者人群^[1]。文献中有众多关于 PJI 治疗成功和失败的定义, 但未提供针对 PJI 治疗结局的类似标准化定义^[2-11]。因此, MSIS 组织的一项多国家、多机构及多学科的工作组, 回顾现有证据并提出针对 PJI 治疗结局报告的金标准定义, 以期提高 PJI 治疗结局相关研究的透明性, 同时指导关于 PJI 治疗成功的定义。

定义和考虑因素

治疗评估起点。 评估治疗的起点可能会影响人群规模、改变报道的治疗成功率。此前, Delphi 方法建议对 PJI 治疗成功与否的评估起点始于二期假体置换中的假体再植手术^[8]。然而, 有关 PJI 治疗中占位器结局的文献显示, 17% 的患者接受了截肢术、切除关节置换术、关节融合术或保留占位器, 而非假体再植术^[12]。PJI 治疗评估的起点将始于 PJI 的初次手术, 可能是灌洗和清创术、二期假体置换中的一期手术或一期假体置换手术。

感染控制。 因为细菌可以被成骨细胞内化, 所以并不是每次治疗都能达到“感染根治”, “感染控制”能更好地代表 PJI 的治疗过程^[13]。由于诊断 PJI 的 MSIS 标准简单且已被公认, 工作组将感染控制定义为: 尚未达到诊断 PJI

的 MSIS 标准, 且未行或无须行进一步手术的患者(除二期假体置换中计划的假体再植手术、与抗生素占位器并发症相关手术或二期手术计划中处理软组织问题的手术)^[14]。

抗生素。 鉴于近期一项关于二期假体置换中假体再植后延长口服抗生素的初步研究结果令人满意, 更多的临床医生将会采用这种方法, 超过以往治疗期限的抗生素应用将会逐步增多^[15]。工作组将“停用抗生素治疗”定义为初次手术后 1 年内停用抗生素。对于存在除外 PJI 的明确感染或操作前的预防(即牙科预防或其他手术的术前抗生素使用), 患者仍允许使用不超过 10 天的抗生素。

再手术。 再手术(除二期假体置换中计划的假体再植手术、与抗生素占位器并发症相关手术或二期手术计划中处理软组织问题的手术)的原因包括: 无菌性翻修、有菌性翻修或截肢术、切除关节置换术或关节融合术。任何在翻修时不符合诊断 PJI 的 MSIS 标准的患者, 接受的翻修手术均认为是无菌性翻修。无菌性翻修可分为距 PJI 治疗中初次手术 ≤ 1 年或 > 1 年两个亚组。由于 DNA 测序的发展, 相比于标准的实验室培养, 能揭露更高概率的多细菌 PJI, 有菌性翻修将适用于任何感染患者的翻修, 而不考虑细菌种类^[16]。与无菌性翻修相同, 有菌性翻修亦根据距初次手术的期限分为不同亚组。鉴于部分患者体内持续保留占位器生活, 把此类患者归为保留占位器亚组。

最短随访时间。任何结果报告的最短随访时间应为1年。当研究报告的随访时间为1年、5年或10年时,分别被定义为短期、中期或长期结果。

死亡。在第4级结局报告中,“死亡”被定义为全因病死亡率,可分为距初次手术治疗PJI \leq 1年或 $>$ 1年的死亡病例数。随着越来越多的文献表明,接受PJI治疗的患者死亡风险增加,我们对PJI对宿主的影响有了更深入的认识^[17-19]。尽管PJI患者死亡的风险增加,我们仍然不足以直接或间接地确定死亡原因是否由PJI导致。因此,工作组在定义第4级结局时使用了全因病死亡率。

正确使用结局报告工具

结局报告工具中的分级系统旨在允许对PJI治疗中的患者进行全面的统计。因此,每个患者只能被分配到一个级别,由此在所有级中患者的百分比将总共达到100%。工作组建议所有报告PJI治疗结局的出版物都应包括一个表格,其中列出了分配到每个等级及亚组的患者数量。工作组建议将结局等级分为以下3类:成功、继发性失败和PJI导致的失败。其中,结局为1级和2级的患者归类为成功,表现为感染控制且无须再手术。由于并非所有患者均表现为由PJI导致的成功或失败的结局,因此3B、3D及4B级归为与PJI无关的继发性失败。最后,3A、3C、3E、3F及4A级归为与PJI直接或间接相关的失败。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Barbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [2] Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470: 2730-2736. doi: 10.1007/s11999-012-2358-8.
- [3] Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta*

- Orthop.* 2008; 79: 335-341. doi: 10.1080/17453670710015229.
- [4] Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty.* 2009; 24: 101-104. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.028.
- [5] Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 1022-1027. doi: 10.1016/j.arth.2010.01.104.
- [6] Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 334-340. doi: 10.1093/cid/cir402.
- [7] Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Konttinen YT. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop.* 2009; 80: 67-77. doi: 10.1080/17453670902805064.
- [8] Diaz-Ledeza C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 2374-2382. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1.
- [9] Waagsbø B, Sundøy A, Martinsen TML, Nymo LS. Treatment results with debridement and retention of infected hip prostheses. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41: 563-568. doi: 10.1080/00365540902984719.
- [10] Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms. *Clin Orthop Relat Res.* 2004; 94-100.
- [11] Estes CS, Beauchamp CP, Clarke HD, Spanghel MJ. A two-stage retention débridement protocol for acute periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468: 2029-2038. doi: 10.1007/s11999-010-1293-9.
- [12] Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1495-1502. doi: 10.2106/JBJS.N.00958.
- [13] Josse J, Velard F, Gangloff SC. *Staphylococcus aureus* vs. osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 5: 85. doi: 10.3389/fcimb.2015.00085.
- [14] Springer BD. The diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2015; 30: 908-911. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.042.
- [15] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award; oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017; 475: 56-61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.
- [16] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018; 100: 147-154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434.
- [17] Boddapati V, Fu MC, Mayman DJ, Su EP, Sculco PK, McLawhorn AS. Revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection is associated with increased postoperative morbidity and mortality relative to noninfectious revisions. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 521-526. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.021.
- [18] Yao JJ, Maradit Kremers H, Abdel MP, Larson DR, Ransom JE, Berry DJ, et al. Long-term mortality after revision THA. *Clin Orthop Relat Res.* 2018; 476: 420-426. doi: 10.1007/s11999-0000000000000030.
- [19] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 2177-2184. doi: 10.2106/JBJS.L.00789.



George Grammatopoulos, Paul M, Courtney, Guillem Bori

问题 2: 判断外科医生是否具备成为 PJI 专家的资格时,有无最低 PJI 年手术量要求?

建议: 为改善预后,虽然文献中尚未明确外科医生每年需要处理的最佳 PJI 病例数,但一些数据表明,处理更多 PJI 患者的外科医生将比关节置换手术量少的外科医生获得更好的结果。尚需进一步研究以确定外科医生应该处理的最小 PJI 病例数,以减少并发症和改善预后。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 97%;反对: 1%;弃权: 2%。全体一致,一致共识。

阐释

EBJIS 最近发表的文献中,报道了一项基于来自世界

各地年度会议代表的调查^[1]。令人惊讶的是,即使在这个高度特定的专家组中,大多数专家所在的医疗机构每年处理的 PJI 病例数不超过 50 个。英国骨感染部门

(bone infection unit, BIU)最近发表的文献中,报道了 362 例髌关节 PJI,这些患者在 13 年期间接受了 10 名关节外科医生的治疗;如果工作量均匀分布,这相当于每名医生每年仅处理 3 例髌关节 PJI^[2]。类似地,来自大容量英国中心(每年 1 000 例髌关节置换术)的数据报道了 4 名外科医生在 13 年期间治疗的 131 例髌关节 PJI(每年 3 例)^[3]。另一家欧洲 BIU 最近发表的文献报道了 1 年期间治疗了 81 例髌关节 PJI,然而,没有报道治疗这些病例的外科医生人数^[4]。最后,尽管没有描述治疗患者的外科医生数量,美国大容量中心的数据报道了在 13 年期间治疗了 205 例髌关节 PJI(每年 16 例)^[5]。然而,所有这些研究均未能对比高 PJI 手术量和低 PJI 手术量的治疗结果。

全面的系统评价未发现任何文献将外科医生的病例量作为 PJI 感染根除率或结局的变量。然而,有几项研究表明,外科医生的病例量可以提高初次人工关节置换术的效果。关节置换术相关文献表明,在初次人工髌关节置换术中,每年 35 例是最佳的手术量,当超过此数时能显著减少并发症的发生^[6,7]。大量研究外科医生和医院病例量对膝关节置换术后结局影响的工作已经完成^[8,9]。医院和外科医生的数量都与降低发病率、病死率和住院时间有关。在最近关于 UKA 术后结局的研究中,每年行大于 30 例手术的外科医生的翻修率显著降低^[10]。在翻修术中,改善结果所需的最少病例数尚不明确。有趣的是,英国国家登记处显示,80%的外科医生每年行 10 次或更少的膝关节翻修术,且 60%的外科医生每年仅行 10 次或更少的髌关节翻修^[11]。上述观察结果促进了关节翻修网络的发展,以便“集中”英国的服务来改善结局。此外,数据表明,除与病例数量有关,外科医生对特定手术的专长程度,肌肉记忆、更集中的注意力以及更快的回忆等因素可能同等重要^[12,13]。将这些结果外推到 PJI 的翻修关节置换术时,我们建议外科医生每年行最少 25 例手术,为具备成为 PJI 方面专家的资格,但需要进一步的研究来确定最佳数量。由于只有少数回顾性研究确定了外科医生手术量与原发

性和翻修关节置换术结果之间的关系,我们给予的建议证据等级有限。

(沈彬·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection; from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992e4.
- [2] Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection — an 18-year experience. *J Arthroplasty.* 2017; 32: 2248–2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066.
- [3] Morley JR, Blake SM, Hubble MJW, Timperley AJ, Gie GA, Howell JR. Preservation of the original femoral cement mantle during the management of infected cemented total hip replacement by two-stage revision. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94: 322–327. doi: 10.1302/0301-620X.94B3.28256.
- [4] Zahar A, Kendoff DO, Klatte TO, Gehrke TA. Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res.* 2016; 474: 81–87.
- [5] Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Bergeson AG, Adams JB, Sneller MA. Two-stage treatment of hip periprosthetic joint infection is associated with a high rate of infection control but high mortality. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471: 510–518. doi: 10.1007/s11999-012-2595-x.
- [6] Ravi B, Jenkinson R, Austin PC, Croxford R, Wasserstein D, Escott B, et al. Relation between surgeon volume and risk of complications after total hip arthroplasty: propensity score matched cohort study. *BMJ.* 2014; 348: g3284.
- [7] Ravi B, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, Bogoch E, Kreder H, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb; 66(2): 254–263.
- [8] Baker P, Jameson S, Critchley R, Reed M, Gregg P, Deehan D. Center and surgeon volume influence the revision rate following unicompartmental knee replacement: an analysis of 23,400 medial cemented unicompartmental knee replacements. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95: 702–709. doi: 10.2106/JBJS.L.00520.
- [9] Badawy M, Espehaug B, Indrekvam K, Havelin LI, Furnes O. Higher revision risk for unicompartmental knee arthroplasty in low-volume hospitals. *Acta Orthop.* 2014; 85: 342–347. doi: 10.3109/17453674.2014.920990.
- [10] Liddle AD, Pandit H, Judge A, Murray DW. Effect of surgical caseload on revision rate following total and unicompartmental knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1–8. doi: 10.2106/JBJS.N.00487.
- [11] Getting It Right First Time. British Orthopaedic Association 2014. <https://www.boa.ac.uk/pro-practice/getting-it-right-first-time/>. Accessed August 6, 2018.
- [12] Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, O'Brien MK, Bansal VK, Andersen DK, et al. Virtual reality training improves operating room performance: results of a randomized, double-blinded study. *Ann Surg.* 2002; 236: 458–463; discussion 463–464. doi: 10.1097/01.SLA.0000028969.51489.B4.
- [13] Sahni NR, Dalton M, Cutler DM, Birkmeyer JD, Chandra A. Surgeon specialization and operative mortality in United States: retrospective analysis. *BMJ.* 2016; 354: i3571. doi: 10.1136/bmj.i3571.

Ayman Ebied, Gregory Poljowski, Sameh Marei, William P. Abblitt, Adam C. Brekke, Lee K. Swiderek

问题 3: 有哪些工具(即肾脏、肝脏、初次手术方式、骨水泥假体和 CRP 评分)有助于预测 DAIR 的成功? 这些工具的准确性是多少?

建议: 已经发布了两种经过验证的预后评分系统。虽然已有部分研究证实了两种评分系统所使用的变量的重要性,但文献主体是异质和冲突的,因此不能支持其对准确性和适用性的一般陈述。

证据等级: 中等。

代表投票: 同意: 91%;反对: 7%;弃权: 2%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 是 TJA 后最严重和最普遍的并发症之一。PJI 往往导致巨额的医疗支出以及高发病率和病死率。常用的治疗策略包括保守治疗、抗生素抑制疗法、手术治疗,如伴或不伴更换组配式假体组件的感染关节清创术、一期及二期翻修关节置换术、关节融合术以及截肢术。目前,尚需确定何种治疗策略是治疗 PJI 患者群体的最佳方法,但是已有研究表明,PJI 导致的翻修关节置换术较无菌性关节假体失败导致的翻修关节置换术,在疗效方面要更差。因此,对于每个患者群体,重要的是确定最合适的治疗方法以预防 PJI 治疗后感染的复发。DAIR 的优点在于去除了假体周围大部分(如果不是全部)感染组织,而保守治疗或关节镜治疗在去除感染组织方面效果较差。DAIR 也无须再次手术,使其在逻辑上比二期翻修关节置换术更简单。然而,DAIR 的适应证通常局限于术后急性感染或急性血源性感染,且尚未涉及骨骼或导致内植物松动的病例。已有部分研究报道了 DAIR 的治疗结果,并分析了治疗成功或失败的预测因素。然而,这些研究在纳入标准、治疗失败的定义、手术技术和时间以及术后抗生素治疗方案等方面缺乏一致性。这种异质性可干扰结果的对比,并且可能解释了 DAIR 后变异显著的危险因素和治疗成功率(16%~100%)^[1-3]。

两项中等质量的研究试图使用已知的最显著的危险因素来构建预测性评分工具,以帮助可靠地评估术前风险和恰当地选择 DAIR 患者。Torneró 等在一项纳入 222 例手术(137 膝和 85 髌)的回顾性回归分析中,描述了预测术后急性 PJI 患者 DAIR 早期失败的 KLIC 评分^[4]。术后急性 PJI 的诊断采用 MSIS 标准,即目标手术后 3 个月内的感染。早期治疗失败定义为需行非计划性手术、在 DAIR 60 天内与感染有关的死亡或需慢性抗生素抑制性治疗。通过使用 Logistic 回归模型,作者发现了 5 个术前独立的失败预测因子,包括慢性肾衰竭(K-肾)、肝硬化(L-肝)、翻修关节置换术的感染或股骨颈骨折的关节置换术(I-目标手术)、骨水泥假体以及 CRP>11.5 mg/dL(C-骨水泥/CRP)。作者根据比值比给每个预测因子单独评分(表 2-6-1),并根据 5 个危险因素的总和对失败风险进行分层。评分为 2 分或以下的患者失败率为 4.5%;评分为 4 分或以上的患者失败率为 60%;评分为 7 分或以上的患者失败率为 100%。此外,在预测 DAIR 的早期失败时,3.5 分以上的评分显示具有均衡的敏感性(74%)和特异性(86%)^[4]。

KLIC 评分后来在 Jimenez-Garrido 等报道的一组 30 例术后急性或急性血源性 PJI 患者的队列研究中得到验证。他们得出结论:DAIR 可能成功地治疗术前评分低于 3.5 分的患者;对于评分高于 6 分的患者 DAIR 可能失败;DAIR 不适合评分超过 6 分的患者^[5]。Lowik 等随后进行的外部验证研究,回顾性地使用 KLIC 评分对 386 例急性

表 2-6-1 基于 KLIC 评分的 PJI 患者 DAIR 早期失败
独立术前预测因子评分系统

缩写	变 量	评分
K	慢性肾衰竭,肾小球滤过率<30 mL/min	2
L	肝硬化	1.5
I	初次手术=翻修或股骨颈骨折关节置换术	1.5
C	骨水泥假体	2
C	CRP>11.5 mg/dL	2.5

早期髌、膝关节 PJI 患者进行评估^[6]。Logistic 回归分析显示,KLIC 评分中的每一分对应于增加 1.32 倍失败概率。评分为 3.5 分为 DAIR 的最佳分界点,其敏感性为 52%,特异性为 70%。当评分高于 6 分时特异性高达 97.9%。当 KLIC 评分的 ROC AUC 为 0.64 时表现出良好的预测准确性,但其值低于 Torneró 等最初研究中的 0.84。作者将这种差异归因于队列间和区域流行病学的差异,这突出了在 KLIC 评分广泛应用于临床之前,尚需开展本地外部验证研究^[6]。

Buller 等基于对 309 名接受 DAIR 的髌、膝关节 PJI 的回顾性回归分析,发表了列线图评分系统^[7]。作者发现,治疗失败的独立预测因素包括:DAIR 前 PJI 症状持续时间较长、ESR 升高、既往 PJI、同一关节既往感染,以及由 MRSA/MSSA、VRE、MRSE 或 CNS 引起的感染。这些变量加上患者其他特征,如 BMI、免疫功能低下状态、WBC 计数、血红蛋白以及是否涉及髌关节或膝关节,用于计算综合评分以预测 DAIR 的 1~5 年生生存率^[7]。据研究人员所知,该研究尚未在随后的引文中得到验证或使用。

关于这两种评分系统的准确性,仅有一个评分系统在一组 30 名患者的队列研究和一项外部验证研究中对其实行了验证,但两种评分系统均未被文献广泛采用^[5,6]。然而,尽管大多数相关引文存在异质性,却确定了与 KLIC 评分和列线图某些元素一致的预测因子。例如,行 DAIR 前感染症状的持续时间是与治疗结果相关的最广泛确定因素,更长的持续时间对应于更高的失败率^[1,8-15]。根据这两种系统的评分方法,其他学者还发现升高的炎性指标与失败率升高相关^[8,12,16-18],并且膝关节置换术感染行 DAIR 的结果通常差于髌关节^[2,13,19]。其他研究表明,翻修关节置换术^[20]、股骨颈骨折关节置换术^[19]或使用骨水泥假体^[21]的 PJI,也是 DAIR 失败的预测因素。除了 KLIC 验证研究外,还有一项革兰阴性菌感染 PJI 行 DAIR 的队列研究,其将慢性肾脏疾病确定为 DAIR 失败的预测因素^[22]。据我们所知,尚无引文将肝硬化与 DAIR 失败相关联。

文献中还有其他几个未被评分系统包括的相关因素。在清创期间更换聚乙烯或组配式部件一直被描述为 DAIR 成功的预测因素^[20,23-25]。基于以上结果,同期发表的文献及综述均得出结论,更换以上组件应是 DAIR 的标准操

作。术后抗生素治疗超过 21 天,通常至少 42 天,也被描述为 DAIR 的阳性预测因子^[26-28]。应基于不同的病原体选择合适的抗生素治疗^[22],但多篇引文提出,在抗生素方案中添加利福平适用于金黄色葡萄球菌感染^[16,25,29-32]。

目标手术到产生 PJI 的时间与治疗结果的关系存在矛盾。一些研究表明,晚期(即急性血源性)感染与术后急性感染相比预后较差^[1,8,13,24,25,33,34],而另一些研究表明,只要症状持续时间短^[15,34,35],急性血源性感染的 DAIR 结果并不亚于术后急性感染。McPherson 宿主分级分类系统,虽然最初被报道成功用于预测 PJI 的二期治疗,但最近的报道显示,该分类系统也可用于预测 DAIR 在 THA 中的成功率^[36,37]。与 McPherson B 级(16%)和 C 级(44%)宿主相比,McPherson A 级宿主的失败率显著降低(8%)^[37]。最近研究发现,术前贫血(血细胞比容 < 32.1)可预测 DAIR 后的治疗失败(OR 6.7)^[38]。Buller 等的研究纳入分析了贫血,但与列线图评分系统中的失败无相关^[7]。

大多数相关引文报道 DAIR 的治疗成功率同样依赖于病原体的种类。与其他病原体相比,葡萄球菌类感染与高失败率密切相关^[8,39],大多数引文表明金黄色葡萄球菌感染的失败率明显高于其他葡萄球菌感染^[10,26,28,40-44]。因为病原体的诊断与 DAIR 处理大多同时进行,病原体种类和抗生素敏感性通常难以获知,所以将其纳入术前风险评估系统是不切实际的。虽然该引文描述了与文献一致的病原体依赖性结果,但并未包括于 KLIC 评分中^[4]。然而,其被纳入于列线图中,这限制了其成为术前预测工具^[7]。

尽管已报道两种有前景的评分系统,仍缺乏良好对照及高质量的研究来证实其准确性。具有异质性的相关文献支持两种系统的评分方法,但仍存在一定程度的冲突或不一致。因此,我们得出结论:目前存在两种预后评分系统:一种是已经验证的对 DAIR 早期失败风险的术前评估,另一种是未经验证的利用围术期特征预测 1~5 年 DAIR 生存期的列线图。需要进一步开展运用这两种评分系统的研究,以确定最适合行 DAIR 的 PJI 患者。

(沈彬·译 周一新·邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1998; 80: 1306-1313.
- [2] Kim JH, Chun SK, Yoon YC, Lakhota D, Shon WY. Efficacy of debridement for early periprosthetic joint infection after hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2014; 26: 227-234. doi: 10.5371/hp.2014.26.4.227.
- [3] Qasim SN, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) procedure for infected total knee replacement — a literature review. *SICOT J*. 2017; 3: 2.
- [4] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 786.e9-786.e17. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.012.
- [5] Jiménez-Garrido C, Gómez-Palomo JM, Rodríguez-Delourme I, Durán-Garrido FJ, Nuño-Álvarez E, Montañez-Heredia E. The Kidney, Liver, Index surgery and C reactive protein score is a predictor of treatment response in acute prosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2018; 42: 33-38. doi: 10.1007/s00264-017-3670-4.
- [6] Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E, Ploegmakers JJW, Knobben BAS, de Vries AJ, et al. Predicting failure in early acute prosthetic joint infection treated with debridement, antibiotics, and implant retention: external validation of the KLIC Score. *J Arthroplasty*. 2018. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.041.
- [7] Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012; 27: 857-864. e1-4. doi: 10.1016/j.arth.2012.01.003.
- [8] Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop*. 2013; 84: 380-386. doi: 10.3109/17453674.2013.823589.
- [9] Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection: treatment failure is high. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 1154-1159. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.029.
- [10] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, Sculco TP. Periprosthetic knee infections treated with irrigation and debridement: outcomes and preoperative predictive factors. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 649-657. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.026.
- [11] Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Sakellariou VI, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, et al. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop*. 2015; 39: 1203-1209. doi: 10.1007/s00264-015-2753-3.
- [12] Klare CM, Fortney TA, Kahng PW, Cox AP, Keeney BJ, Moschetti WE. Prognostic factors for success after irrigation and debridement with modular component exchange for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018; 33: 2240-2245. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.004.
- [13] Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez M-J, Sánchez B, Martínez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med*. 2006; 119: 993.e7-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.036.
- [14] Meehan AM, Osmon DR, Duffy MCT, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 845-849. doi: 10.1086/368182.
- [15] Koh IJ, Han SB, In Y, Oh KJ, Lee DH, Kim TK, et al. Open debridement and prosthesis retention is a viable treatment option for acute periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135: 847-855. doi: 10.1007/s00402-015-2237-3.
- [16] Puhto A-P, Puhto T, Niinimäki T, Ohtonen P, Leppilähti J, Syrjälä H. Predictors of treatment outcome in prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Int Orthop*. 2015; 39: 1785-1791. doi: 10.1007/s00264-015-2819-2.
- [17] Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 439-444. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03244.x.
- [18] Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamad E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4772-4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
- [19] Bergkvist M, Mukka SS, Johansson L, Ahl TE, Sayed-Noor AS, Sköldenberg OG, et al. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection. *Hip Int*. 2016; 26: 138-143. doi: 10.5301/hipint.5000328.
- [20] Zhang C, Yan CH, Chan PK, Ng FY, Chiu KY. Polyethylene insert exchange is crucial in debridement for acute periprosthetic infections following total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017; 30: 36-41. doi: 10.1055/s-0036-1579667.
- [21] Sukeik M, Patel S, Haddad FS. Aggressive early debridement for treatment of acutely infected cemented total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470: 3164-3170. doi: 10.1007/s11999-012-2500-7.
- [22] Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
- [23] Kim JG, Bae JH, Lee SY, Cho WT, Lim HC. The parameters affecting the success of irrigation and debridement with component retention in the treatment of acutely infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 7: 69-76. doi: 10.4055/cios.2015.7.1.69.
- [24] Grammatopoulos G, Kendrick B, McNally M, Athanasou NA, Atkins B, McLardy-Smith P, et al. Outcome following debridement, antibiotics, and implant retention in hip periprosthetic joint infection — an 18-year experience. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2248-2255. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.066.
- [25] Lora-Tamayo J, Senneville E, Ribera A, Bernard L, Dupon M, Zeller V, et al. The not-so-good prognosis of streptococcal periprosthetic joint infection managed by implant retention: the results of a large multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1742-1752.
- [26] Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith

- P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1264-1271. doi: 10.1093/jac/dkp107.
- [27] Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 1220-1232. doi: 10.2106/JBJS.N.00999.
- [28] Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard JL, Chaplain J-M, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Med Mal Infect.* 2016; 46: 39-43. doi: 10.1016/j.medmal.2015.11.007.
- [29] Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Borri G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 1395-1401. doi: 10.1093/jac/dkv481.
- [30] Morata L, Senneville E, Bernard L, Nguyen S, Buzel R, Druon J, et al. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with or without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *Infect Dis Ther.* 2014; 3: 235-243. doi: 10.1007/s40121-014-0032-z.
- [31] Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015; 86: 457-462. doi: 10.3109/17453674.2015.1026756.
- [32] Soriano A, García S, Borri G, Almela M, Gallart X, Maculé F, et al. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 930-933. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01463.x.
- [33] de Vries L, van der Weegen W, Neve W, Das H, Ridwan B, Steens J. The effectiveness of debridement, antibiotics and irrigation for periprosthetic joint infections after primary hip and knee arthroplasty. A 15 years retrospective study in two community hospitals in the Netherlands. *J Bone Jt Infect.* 2016; 1: 20-24. doi: 10.7150/jbji.14075.
- [34] Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short-versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48: 310-316. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021.
- [35] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 3043-3048. doi: 10.1007/s11999-011-1910-2.
- [36] Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and debridement with component retention for acute infection after hip arthroplasty: improved results with contemporary management. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99: 2011-208. doi: 10.2106/JBJS.16.01103.
- [37] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; 8-15.
- [38] Swenson RD, Butterfield JA, Irwin TJ, Zurlo JJ, Davis CM. Preoperative anemia is associated with failure of open debridement polyethylene exchange in acute and acute hematogenous prosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2018; 33: 1855-1860. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.042.
- [39] Betz M, Abrassart S, Vaudaux P, Gjika E, Schindler M, Billières J, et al. Increased risk of joint failure in hip prostheses infected with *Staphylococcus aureus* treated with debridement, antibiotics and implant retention compared to *Streptococcus*. *Int Orthop.* 2015; 39: 397-401. doi: 10.1007/s00264-014-2510-z.
- [40] Duque AF, Post ZD, Lutz RW, Orozco FR, Pulido SH, Ong AC. Is there still a role for irrigation and debridement with liner exchange in acute periprosthetic total knee infection? *J Arthroplasty.* 2017; 32: 1280-1284.
- [41] Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2003; 18: 22-26.
- [42] Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis.* 2017; 63: 37-42. doi: 10.1016/j.ijid.2017.08.002.
- [43] Zmistowski B, Tetreault MW, Aljaniipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013; 28: 1486-1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021.
- [44] Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty.* 2010; 25: 1022-1027. doi: 10.1016/j.arth.2010.01.104.

Tiziana Ascione, Ali Oliashirazi, Yi Rong Zeng

问题 4: A. PJI 患者的最佳随访计划(即时间表、体格检查、实验室检查、影像学检查)是什么? B. 在二期翻修手术方案中,关节切除成形术后,炎性标志物的检测频率应是怎样?

建议:

A. 目前,对于接受 PJI 治疗的患者的最佳随访时间表尚无共识,亦无针对该主题的具体研究。在缺乏证据的情况下,我们建议患者在术后 6 周、3 个月、6 个月、12 个月以及此后每年进行随访,并根据个别情况做出调整。关节切除成形术后应每周监测炎性标志物。

B. 截至目前,尚无研究评估在 PJI 的二期翻修期间需要监测生物标志物的频率。大多数现有研究,在二期手术(假体再植入)前利用现有的各种诊断技术至少作一次检查,包括血清 ESR、CRP 以及滑液 WBC 计数、PMN 和 LE。但是,尚无统一的方案给出有关检测时机的建议。尚需未来在该领域的相关研究来指导骨科界并帮助达成共识。

证据等级: A. 专家共识。B. 专家共识。

代表投票: 同意: 85%;反对: 7%;弃权: 8%。绝对多数,强烈共识。

阐释

PJI 的治疗包括伴或不伴更换活动组件的 DAIR、一期假体更换、二期假体更换、长期抗生素抑制治疗和挽救性手术(如切除关节置换术、关节融合术、截肢术)^[1]。由于缺乏针对该主题的特定研究,为了总结出相对理想的随访时间表,所有包含 PJI 随访时间表的文献,都依据具体的治疗方案分组,并分别进行综述。随访的总体建议为术

后 6 周及 3 个月、6 个月、12 个月,以及此后每年^[2,3]。Zeller 等^[4]在一期假体更换关节置换术的前瞻性队列研究中,以及 Frank 等在研究口服抗生素对二期假体更换后再感染率的影响的多中心随机对照试验中,均实施了上述随访方案^[5]。

对于接受 PJI 治疗患者,需根据患者的需求及临床进展进行个体化随访。然而,对于接受过手术治疗的 PJI 患者,可能面临更高的并发症和问题风险,因此需要定期随

访。此外,这类患者的部分临床进展是通过血清炎症标志物来监测的。因此,通过定期随访,有助于骨科团队确定最佳的治疗方案。后者尤其适用于接受过切除关节置换术的患者,需要密切监测这类患者以确定假体再植入的最佳时机。此外,这些患者应到感染病专家门诊随访,以监测对所用抗生素的治疗反应和可能出现的不良反应。尽管炎症标志物并不能准确地确定假体再植入的时间,但重要的是,在切除和假体再植入之间的过渡时期,炎症标志物的水平会下降。此外,由于如何确定感染已根除以及假体再植入的时机仍然相对未知,所以很难得出最佳的随访推荐方案。

尽管有各种各样的检测可用于 PJI 患者的诊断,但临床可疑患者的诊断主要基于初始病史及体格检查^[6]。它们不仅有助于 PJI 的诊断,还有助于确定 PJI 的分型,并评估患者的危险因素以及治疗方案。

根据 PJI 的相关文献和系统评价报道,最常见的体格检查包括评估关节的外观、关节皮肤的温度、肿胀、红斑、伤口愈合问题和活动范围的疼痛^[6-11]。由于典型的炎症体征包括疼痛、肿胀、红斑和受累关节皮温升高,以及伴随术后伤口愈合不良,急性感染更易于诊断。也可出现全身症状(如发热和寒颤)^[11]。然而,这些典型的临床症状和体征可能在迟发或慢性感染中不可靠,甚至完全不出现,尤其是缓慢生长病原体的感染。

窦道的发生是 PJI 的主要诊断标准之一^[12]。除非另有证实,人工关节持续性疼痛、偶发的假体松动及继发性假体失败均应视为可疑感染^[13,14]。

截至目前,没有专门的研究来评估 PJI 患者的最佳体格检查。然而,一项来自中国的前瞻性研究,旨在监测由原发性骨关节炎导致的单侧 TKA 后患者膝部皮肤 12 个月的变化。作者得出结论:术后 12 个月内,不同的皮肤温度可能是正常的手术反应,需要进一步研究以明确局部皮肤温度升高是否确实与 PJI 有关^[15]。

大多数研究随访计划包括检查炎症生物标志物的水平,但在极少数研究报道了实验室检查的频率。不同的随访时间表考虑每周、每两周或每四周监测一次 ESR 和 CRP 值。然而,大多数研究在抗生素治疗完成后及确定假体再植入前,至少对生物标志物监测一次。

根据 Ghanem 等^[16]的研究报道,在假体再植入前监测 ESR 和 CRP 并不能很好地预测再感染,尤其是当考虑假体植入时的绝对值或基线与假体再植入时存在差异时。在 Hoelet 等^[17]的一项研究中,他们在随访计划中使用 IL-6 作为生物标志物。他们的研究表明,在持续感染的患者中,假体再植入前 IL-6 水平显著升高。然而,他们的研究受到样本大小的限制。血清 D-二聚体在诊断 PJI 中具有良好的应用前景。因此,该检测被推荐用于急性 PJI 的早期诊断、假体再植入时机及感染根除的确定^[18]。然而,如前所述,尚无诊断 PJI 以及确认或排除存在感染的金标准,强烈建议与体格检查结合的同时,将各种检测

手段进行组合来收集尽可能多的与全身反应相关的信息。

X 线平片是评估人工关节的主要影像学工具。常用于检测可能出现的并发症,包括机械松动、颗粒疾病、部件磨损、脱位、骨折、异位骨化和感染等。然而,X 线不具备敏感性(仅 70%)及特异性(仅 50%)^[19,20]。通常需要观察较长时间内连续拍摄的影像,以便能够正确识别影像特征的变化,例如透亮线、骨溶解和假体或占位器移位。尽管 X 线平片诊断 PJI 的敏感性和特异性较低,但应常规行 X 线平片检查以评估接受治疗的患者^[10,21,22]。

超声在评估关节方面的用途有限,主要用于明确局部是否存在明显的关节积液^[23]以及协助关节穿刺。对于人工关节患者,CT 扫描和 MRI 不是最佳的诊断工具。金属内植物的存在可导致线束硬化和去相位伪影。然而,这两种技术都可用于检测软组织异常,例如关节积液、窦道、软组织脓肿、骨侵蚀和假体周围缺损。

正电子发射断层仪(positron emission tomography, PET)和其他形式的核成像的应用需要进一步研究,因为现有数据关于其准确性存在矛盾^[24-26]。

骨扫描因为敏感性和特异性较低而应用较少。当使用^{99m}Tc 双膦酸盐扫描同时进行双踪技术(例如¹¹¹In 标记的白细胞扫描)时,可以提高其准确度。2016 年发表的一篇系统评价和荟萃分析,探究了影像技术在髌关节 PJI 评估中的准确性。结果显示,联合白细胞和骨髓闪烁扫描是诊断髌关节 PJI 最具特异性的影像技术。FDG PET 在确认或排除髌关节 PJI 方面具有良好的准确性,但由于其尚未普及且花费相对昂贵,目前不是首选的成像方式^[27]。

(沈彬·译 周一新·邵宏翊·审校)

参考文献:

- [1] Franco-Cendejas R, Vanegas-Rodríguez ES, Mondragón-Eguiluz A. What's new in the diagnosis and treatment of orthopedic prostheses-related infections? *Curr Treat Options Infect Dis*. 2017; 9: 142-154. doi: 10.1007/s40506-017-0116-x.
- [2] Fink B, Schuster P, Schwenninger C, Frommelt L, Oremek D. A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 1255-1261. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.011.
- [3] Koyonos L, Zmistowski B, Della Valle CJ, Parvizi J. Infection control rate of irrigation and debridement for periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 3043-3048. doi: 10.1007/s11999-011-1910-2.
- [4] Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96: e1. doi: 10.2106/JBJS.L.01451.
- [5] Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: oral antibiotics reduce reinfection after two-stage exchange: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475: 56-61. doi: 10.1007/s11999-016-4890-4.
- [6] Springer BD. The diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2015; 30: 908-911. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.042.
- [7] Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of periprosthetic joint infection — an algorithm-based approach. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2047-2050. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.070.
- [8] Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010; 18: 771-772.
- [9] Henderson RA, Austin MS. Management of periprosthetic joint infection: the more we learn, the less we know. *J Arthroplasty*. 2017; 32: 2056-2059. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.023.
- [10] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013; 95-

- B; 1450-1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
- [11] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 512-523.
- [12] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469: 2992-2994. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
- [13] Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop.* 2008; 79: 335-341. doi: 10.1080/17453670710015229.
- [14] Mulholland AJCG and KJ. Peri-prosthetic joint infection: prevention, diagnosis and management. *Arthroplasty.* Update 2013. doi: 10.5772/53247.
- [15] Zeng Y, Feng W, Qi X, Li J, Chen J, Lu L, et al. Differential knee skin temperature following total knee arthroplasty and its relationship with serum indices and outcome: a prospective study. *J Int Med Res.* 2016; 44: 1023-1033. doi: 10.1177/0300060516655237.
- [16] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J. Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467: 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [17] Hoell S, Borgers L, Goshager G, Dieckmann R, Schulz D, Gerss J, et al. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty: what is the threshold value to exclude persistent infection before reimplantation? *Bone Joint J.* 2015; 97-B: 71-75. doi: 10.1302/0301-620X.97B1.33802.
- [18] Cha MS, Cho SH, Kim DH, Yoon HK, Cho HS, Lee DY, et al. Two-stage total knee arthroplasty for prosthetic joint infection. *Knee Surg Relat Res.* 2015; 27: 82-89. doi: 10.5792/ksrr.2015.27.2.82.
- [19] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
- [20] Segall GM, Nino-Murcia M, Jacobs T, Chang K. The role of bone scan and radiography in the diagnostic evaluation of suspected pedal osteomyelitis. *Clin Nucl Med.* 1989; 14: 255-260.
- [21] Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2014; 29: 77-83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040.
- [22] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
- [23] Sofka CM. Current applications of advanced cross-sectional imaging techniques in evaluating the painful arthroplasty. *Skeletal Radiol.* 2007; 36: 183-193. doi: 10.1007/s00256-006-0226-x.
- [24] Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Saconi ES, Cabrita HB, Rodrigues MB. Periprosthetic Joint Infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/542796.
- [25] Chryssikos T, Parvizi J, Ghanem E, Newberg A, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging can diagnose periprosthetic infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1338-1342. doi: 10.1007/s11999-008-0237-0.
- [26] Sousa R, Massada M, Pereira A, Fontes F, Amorim I, Oliveira A. Diagnostic accuracy of combined ^{99m}Tc-sulesomab and ^{99m}Tc-nanocolloid bone marrow imaging in detecting prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun.* 2011; 32: 834-839. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283496695.
- [27] Verberne SJ, Raijmakers PG, Temmerman OPP. The accuracy of imaging techniques in the assessment of periprosthetic hip infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016; 98: 1638-1645. doi: 10.2106/JBJS.15.00898.

● ● ● ● ●

Kordo Saeed, Chun Hoi Yan

问题 5: 多学科团队参与 PJI 患者的管理是否有益?

建议: PJI 的治疗应采用多学科途径,即骨科医生、麻醉师、传染病专家、微生物学家、整形外科医生以及辅助服务团队之间的互动。研究表明,具有 PJI 治疗经验或采用标准化方案的医学中心,能改善结果并降低并发症的发生。在有进一步研究证明其他方法之前,PJI 患者应于采用多学科途径并具有 PJI 治疗经验的医学中心接受治疗。

证据等级: 有限。

代表投票: 同意: 98%;反对: 1%;弃权: 1%。全体一致,一致共识。

阐释

尽管有大量关于多学科或跨学科团队(multidisciplinary or interdisciplinary team,MDT/IDT)在预防 PJI 方面优势的报道,但其对 PJI 治疗结局影响的数据仍然十分有限。迄今为止,尚无随机研究评估 MDT/IDT 干预效果,亦未发现有意义的系统收集的数据。

然而,当 PJI 发生时,至少在发达国家的专科中心,许多药学、外科和专职医疗专业人员参与处理,包括骨科、感染病、微生物学、门诊肠外抗菌治疗(outpatient parenteral antimicrobial therapy,OPAT)、麻醉学以及内科学等方面专家。此外,诸如营养、物理治疗、药房、护理和护理协调(包括物理康复、咨询、同伴支持及改善信息)等辅助服务也有助于 PJI 患者的治疗^[1]。

英国牛津骨感染研究所(Oxford Bone Infection Unit, OBIU)和美国俄勒冈健康与科学大学(Oregon Health and Science University, OHSU)报道了已创立并成功实施的包括 PJI 在内的骨科感染的 MDT/IDT 护理模型。以上

两个中心的成功表明,MDT/IDT 和 OPAT 服务可以改善 PJI 的管理。不仅在诊断、治疗和解决合并症方面,而且在再入院和整体减少住院治疗方面也有所改善^[2,3]。

在一个三级中心开展的一项小规模研究,报道了单个外科医生对 THA 术后感染患者的二期假体更换治疗的 5 年随访结果。该研究前瞻性地突出了 MDT 在管理 125 名患者中的重要作用。该研究没有患者失访。作者报道了使用多学科方法支持的二期翻修方案,可以很好地控制一系列复杂患者的感染。然而,该研究无法解释患者的病死率,其中 19 名患者在研究期间死亡,1 年病死率为 0.8%,5 年总病死率为 15.2%^[4]。

另一项研究评估了针对 PJI 患者的基于算法的治疗,重点是建立 MDT/IDT 讨论和治疗优化。该研究纳入了 147 名患者(经证实的髋关节或膝关节 PJI),所有患者接受了形式化治疗,平均随访时间为 29 个月。所有患者均行清创和保留假体术或二期假体更换术(伴或不伴占位器)。并举行跨学科病例讨论,以调整抗生素和支持疗法。然后,作者评估了所有接受治疗患者的无感染生存率,并

记录了治疗方案的改变和相关的并发症。尽管在 73.5% 的病例中发现了致病微生物,但根据与感染病专家的讨论,42% 的病例必须调整抗生素治疗。共有 71.4% 和 5.4% 的病例分别是绝对或可能没有感染。在该队列研究中,3.4% 的患者死于 PJI 和脓毒症。存在治疗失败风险的患者包括:在治疗开始前具有脓毒症或脓毒前状态的患者,以及难治性细菌或多重细菌感染的患者。以上强调了 IDT 方法的重要性及其在成功处理此类病例的作用^[5]。

此外,已形成生物膜情况下的 PJI 在处理方面具有挑战性。生物膜的形成高度依赖于诸多因素,包括内植物材料、培养基和条件、细菌的预处理、细菌种类、菌株和菌落形态(如正常、小菌落变体、黏液表型)以及评价方法。对 PJI 动物模型的研究存在动物种类和种群、细菌接种量大小以及细菌种类和菌株方面的不同。因此,动物模型结果可能不被推及临床患者的处理上。PJI 的临床研究,通常缺乏标准化的抗生素预防以及细菌定植时间和机制的相关信息。由有毒力或化脓性细菌(如金黄色葡萄球菌)引起的感染,比低毒力细菌能更早地诱发临床症状。

接受骨科干预(包括关节置换术)的患者,可导致消极的精神面貌、功能和活动受限、疼痛和丧失独立性^[6]。在一系列住院治疗后,个体化出院策略可降低再入院的风险并改善患者的满意度^[7]。既往史、临床检查、实验室检查、常规和专业影像学检查、关节穿刺、微生物学和组织学检查等均有助于 PJI 的诊断,并且在计划和提供适当的治疗之前是必不可少的。无菌性和有菌性假体松动的鉴别存在难度。PJI 的处理昂贵、复杂,并且具有高发病率^[1]。PJI 患者应该通过专业的 MDT/IDT 进行明确的护理。MDT/IDT 管理将使我们能够确定 PJI 患者未满足的需求

的程度,评估 PJI 患者的现有支持干预措施,并制订适当的护理途径。

基于以上检索,我们认为现有文献中尚不足以对该问题做出系统性评价或结论。需要进一步的系统研究来确定 MDT/IDT 的设计、实施和评价在接受 PJI 治疗患者中的管理。

文献检索·作者以[(“multidisciplinary team*” OR interdisciplinary OR MDT) AND ((prosthe* OR arthroplast*)) AND infection*]为表达式检索了 BNI、CINAHL、Embase、HMIC 和 Medline 等数据库。检索从数据库建立时间开始,截至 2018 年 1 月 10 日,共检索到 22 篇文章。

(沈彬·译 周一新/邵宏翔·审校)

参考文献:

- [1] Yan CH, Arciola CR, Soriano A, Levin LS, Bauer TW, Parvizi J. Team approach: the management of infection after total knee replacement. *JBJS Rev.* 2018; 6: e9. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00058.
- [2] Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: i29-i35. doi: 10.1093/jac/dku253.
- [3] Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 356-362. doi: 10.1093/jac/dkm210.
- [4] Ibrahim MS, Raja S, Khan MA, Haddad FS. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement: a minimum five-year follow-up study. *Bone Joint J.* 2014; 96-B: 1312-1318. doi: 10.1302/0301-620X.96B10.32875.
- [5] Gravius S, Wimmer M, Randau T, Hoppe T, Petersdorf S, Kraska N, et al. The interdisciplinary approach to prosthetic joint infections: Results of 147 consecutive cases. *Eur Cells Mater.* 2011; 21: 51.
- [6] Perry MA, Hudson HS, Meys S, Norrie O, Ralph T, Warner S. Older adults' experiences regarding discharge from hospital following orthopaedic intervention: a metasynthesis. *Disabil Rehabil.* 2012; 34: 267-278. doi: 10.3109/09638288.2011.603016.
- [7] Gonçalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, Cameron ID, Shepperd S. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; CD000313. doi: 10.1002/14651858.CD000313.pub5.



第三部分

专家述评

PART III EXPERT INTERPRETATION

1 “术前一术中一术后”三位一体,打好人工关节置换术后感染预防的主动仗

——依据最新国际感染共识浅谈假体周围感染的预防

人工髋、膝关节置换术(total hip arthroplasty & total knee arthroplasty, THA & TKA。以下简称 tota joint arthroplasty, TJA)是一项成熟的治疗终末期髋、膝关节疾病的手术方式,8年以上的随访研究^[1]证实其成功率可达93.6%(THA)和96.2%(TKA)。最新来自美国AAJR登记库数据显示,2018年美国完成的人工髋、膝关节置换手术约1 186 955例,而到2030年,这一数字预计将超过6 500 000^[2]。PJI是关节置换术后少见但是灾难性的并发症。国内外文献报道关节PJI发生率为1.2%~2.2%^[3]。有报道,TJA术后PJI的患者病死率可达2.7%~18%,远远超过与初次TJA和无菌性翻修手术相关的病死率^[4]。PJI不仅严重损害了患者髋、膝关节功能,增加患者并发症及病死率,同时造成了严重医疗资源负担;美国2009年治疗PJI的估算总花费为5.66亿美元,到2020年这一数字估计将达到16.2亿美元^[5]。因此,人工髋、膝关节置换术后PJI的预防是目前人工关节置换领域的热点与难点。

有多种因素与PJI的发生和发展相关,包括与患者相关的因素、手术因素、环境因素,以及耐药微生物的出现。有效的感染预防策略必须解决这些术前、术中和术后的因素。2018年7月底,全世界骨科感染治疗领域众多专家学者再次云集美国费城,出席PJI国际共识更新大会,依据循证医学的方法,就PJI的热点问题进行了全方位的讨论总结,制定了最新PJI诊治共识。但需要强调的是,感染共识中提出的各种策略尽管是依据最新的循证医学证据,并经专家投票得出,但并非金标准,不是解决临床PJI个案的锦囊妙计,而是处理同一问题时,不同专家文献意见追求高度一致化的结果。对此我们应该有科学、客观的认识。本述评将从术前、术中、术后三个阶段分类,对共识中已知的PJI预防策略进行介绍与评价,供临床参考。

患者危险因素识别与优化

识别有SSI/PJI风险的患者,是优化感染预防措施和降低患者感染风险第一步。患者PJI感染的风险因素在表3-1-1中列出(共识中种族差异因素未列出)。

其他因素因目前循证医学证据有限,与SSI/PJI的关系尚不明确,如低体重、高血压、骨关节炎、创伤性骨关节炎、泌尿系感染病史、VTE病史、HBV/HCV病史、自体输血、电解质失衡等。

表3-1-1 患者相关SSI/PJI危险因素

不可控危险因素
高龄(>75岁)(中等)
男性(强烈)
恶性肿瘤病史(强烈)
ASA评分≥2(强烈)
之前的关节手术史(如骨折内固定手术、感染清创手术)(强烈)
TKA和THA(强烈)
可控危险因素
肥胖症(强烈)
手术时间延长(>210分钟)(强烈)
低收入人群(强烈)
同种异体输血(强烈)
术后伤口相关并发症
吸烟史(强烈)
酗酒史(酒精依赖)(强烈)
术前使用华法林或者低分子肝素预防性抗凝(中等)
术前合并DM、CHD、CHF、COPD、RA、HIV/AIDS、PVD、肝硬化、肾功能不全、贫血、焦虑(强烈)

注:强烈/中等表示推荐级别。

术前患者全身/局部危险因素的优化

术前对患者全身/局部PJI危险因素进行医疗优化对手术的成功至关重要。共识建议所有TJA患者都有一般的术前医学评估健康优化。慢性病,特别是心肺系统问题,应该是术前识别和优化的重点。其他优化的措施包括改善营养、戒烟、体重管理、血糖管理、MRSA筛查和去定植化等。

全身其他部位感染(例如牙周疾病和尿路感染)应该在手术前进行筛查和治疗。在手术部位附近或远处存在活动性皮肤感染,可能会增加择期TJA患者发生SSI/PJI的风险。因此,应延迟手术,首先治疗皮肤病变。如果患者存在湿疹或银屑病,也应尽可能避开手术切口^[6]。

值得注意的是,共识中对在择期髋、膝关节置换术之

前,不建议对无症状患者进行常规尿路筛查。也没有证据表明术前治疗无症状性菌尿有任何益处。常规使用导尿管与随后 PJI 的发展尚不清楚。使用留置导尿管或间歇性导尿术与 UTI 的发展有关。而 UTI 是 TJA 术后脓毒症的主要原因之一。UTI 的风险与尿管的持续时间超过 48 小时直接相关,这已经在 TJA 相关的文献中得到证实^[7]。共识建议间歇性导尿术用于 POUR 的患者,如果使用留置导尿管,则在插入后 48 小时内拔除,以尽量减少 UTI 的风险。

共识建议实体器官移植后再行人工关节置换,并使用常规抗生素预防感染。近期研究通过比较在器官替代治疗期间(例如血液透析)和器官移植后(例如肾移植)接受 TJA 患者的公开数据发现:器官移植后行关节置换具有更低的感染率。其他全身危险因素包括情感障碍,有新的证据表明,如抑郁和焦虑等情感障碍会增加 PJI 的风险。尽管已经从生理和心理方面对这种关联提供了解释,但尚不清楚在手术前调节或治疗这些疾病是否会降低 PJI 的风险。

严格的围术期血糖控制正在成为降低 PJI 风险的更好方法^[6]。与未控制血糖水平的患者相比,控制血糖可为患者带来显著的 PJI 风险降低。其他获益还包括住院时间、卒中、心肌梗死、术后出血、尿路感染和肺炎。如果控制得当,糖尿病患者可以降低感染风险接近没有糖尿病的人群。

有文献证据显示,鼻腔或皮肤存在金黄色葡萄球菌定植的患者行人工关节置换术后发生 SSI 和 PJI 的风险将增加^[8,9]。金黄色葡萄球菌所致 SSI 在人工关节置换患者中的发病率要明显高于其他骨科手术患者^[10]。但术前常规筛查和清除 MRSA 的措施未能获得共识的明确推荐。此外,无法明确推荐采取选择性或者普遍性治疗,虽然普遍性治疗似乎是成本效益最佳和实施最容易的措施^[11]。使用聚维酮碘鼻用药膏等替代莫匹罗星或许可消除普遍性治疗增加抗生素耐药的顾虑。鼻腔清除方法包括 2%莫匹罗星药膏、5%聚维酮溶液、以酒精为基础的产品和以氯己定为基础的产品^[12]。每种清除方法在有效性、细菌耐药性形成和患者依从性三个方面上均有各自的优点和缺点。然而,所有产品均具有潜在作用,何种方法可更好地清除 MRSA 尚未达成共识。我们确认尽管采取了术前清除细菌治疗,仍有部分 MRSA 携带者存留细菌定植^[10]。目前尚无证据表明,二次筛查及随后的 MRSA 再次清除治疗可改变围术期预防性使用抗生素的做法和进一步降低 PJI 风险。

术中预防策略

手术室环境(人的因素)·关节置换术时,手术室内人员数量及开门次数与手术室内空气中微粒数目相关^[13,14]。手术室内空气微粒增多可能导致后续 PJI。因此,手术室内人流量应降到最低。应当实施以下列出的多种措施,以

降低骨科手术时手术室内的人流^[15]。这些包括:① 限制骨科手术时出现的人员数量,应将参观者、住院医师、研究人员、外部供应商减少到最少。② 将常用器械存放在手术室中。③ 关于手术室人流与感染的可能关系,对手术室人员进行适当教育。④ 仔细的术前计划及模板测量,以便所有的用品及假体都在手术室中。⑤ 使用言语对相关人员进行干预以减少手术室人流量。⑥ 患者进入手术室后,立即锁闭外门,仅通过内部的门进出。⑦ 在每个髌、膝关节置换术期间将员工轮换减少到最小,最好为零。⑧ 与外部门使用对讲机进行交流。⑨ 不因为社交、临床讨论、下一位患者的麻醉用品而开门。⑩ 使用警报减少开门次数。⑪ 禁止员工不必要的进入或离开手术室。⑫ 尽可能在靠近皮肤切开时打开必要的器械,以减少无菌器械在增加人流中的暴露。

术者因素·① 刷手:有文献表明,ABHR 比传统刷手法更能减少手部 CFU,同时减少皮肤损伤^[16-18]。② 戴无菌帽:人体毛发是细菌脱落的贮存器,并是手术室的潜在污染源。Summers 等^[19]对住院患者、医院工作人员及门诊患者的毛发进行细菌培养,并与鼻腔携带菌进行比较,发现金黄色葡萄球菌在头发中的定植比在鼻腔中更常见。即使拥有最先进的通风系统,确定最合适的手术帽仍是重要的,以限制细菌从手术室人员皮肤/毛发脱落和传播,从而减少可能的污染。③ 外科手术口罩:手术室内工作人员使用 SFM 及手术帽被认为可以降低 SSI 的发生率^[20]。在限制区外穿着手术室服装时,使用防护服可以帮助减少服装污染率^[21]。然而,尚未确定这是否可以减少患者发生 SSI 或 PJI 的可能性。

手术技术及输血·延长手术时间已被确定为 PJI 后期发展的重要危险因素^[22]。针对 TKA,手术时间大于 120 分钟是感染的重要危险因素^[4]。手术时间和感染风险之间的关联可能是多因素的,因为它可能是导致并发症的其他问题的代表,例如体温过低,与增加的解剖和(或)延长的收缩相关的局部组织损伤增加,以及更多的失血^[23]。所以,应尽一切努力使手术效率最大化。需要同种异体输血的患者 SSI/PJI 风险增加^[4,24]。全面的血液管理计划应该是任何 PJI 风险降低策略的一部分,包括治疗术前贫血,尽量减少术中失血,以及避免术后异体输血^[23]。

术区准备

(1) 骨科手术之前在家清洁皮肤,能够减少 SSI 或 PJI。特别是使用葡萄糖酸氯己定(氯己定),可以显著减少术区感染及 PJI^[25]。

(2) 传统意义上讲,术区皮肤在手术之前应进行备皮。共识高度推荐使用电动剃须刀进行备皮。目前尚缺乏文献报道术前备皮的合适时机。如果术前需要备皮,应尽可能接近手术开始的时间,由手术团队或经验丰富的护士完成。推荐尽量在手术室外进行。

(3) 铺单后皮肤再次消毒可能减少菌落聚集,继而降低术区感染的风险。

(4) 目前文献缺乏支持某一种溶液在消毒方面优于另一种溶液的确切证据,但根据疾病预防控制中心、国际共识会议组以及之既往文献报道,目前共识认为消毒剂溶液应包含酒精。

(5) 相比于可能受到污染的部分肢体消毒,全肢体消毒可能减少 SSI 及 PJI 的风险。因为部分肢体消毒可能会受到污染,而且全肢体消毒的几乎也没有任何坏处;肢体不完全消毒可能从两种途径造成潜在感染风险:① 细菌可能从包裹足部的弹力袜渗透出。② 未消毒的足部近端菌落通过无菌单直接转移。

(6) 共识建议从手术切口区域开始消毒,逐渐向外周延伸。总体原则策略是从相对洁净区域扩展到相对污染区域。在存在窦道的病例中,窦道周围的皮肤应在最后进行消毒。非骨科手术的数据提示,一次性无菌单可阻止细菌转移,减少术区感染。无论使用一次性无菌单还是非一次性无菌单,都应使用非通透性阻断结构。有证据提示,无菌护皮膜可以减少手术区域细菌菌落数量。尽管切口细菌数量可以导致 SSI 或 PJI,目前并无文献研究护皮膜的使用是否与术后感染相关。许多外科医生选择使用切口护皮膜将清洁区域与周围污染区域物理隔离,并阻断细菌传播;需更多研究以评估普通护皮膜,含碘护皮膜在髌、膝关节置换术中的预防感染效果。

(7) 目前缺乏依据,共识建议在所有非消毒部位皮肤覆盖不透水弹力袜,预防术区感染。手术过程中,不透水弹力袜的抗浸湿性更强。

预防性抗生素的使用

抗生素作为预防 SSI/PJI 的有力武器,共识中对预防性抗生素的选择及使用进行了细致的讨论。

(1) 推荐万古霉素或替考拉宁作为 MRSA 定植者拟行 TJA 时的围术期预防用抗生素。并且推荐根据患者体重调整抗生素剂量。为了获得有效 MIC,体重大于 70 公斤患者推荐头孢唑林剂量为最少 2 mg。耐药菌株携带者和头孢菌素过敏患者应使用万古霉素或替考拉宁。青霉素过敏患者,不管是否为 IgE 介导,应使用第二或三代头孢菌素以减少交叉反应。如果手术时间超过药物的半衰期,或者大于药物的半衰期,或者手术中超过 70% 的循环血量丢失则应给予后续剂量预防性抗生素。共识中也再次指出,术后抗生素给药的持续时间应限制在 24 小时。当比较术后抗生素 24 小时与 3~14 天时,感染预防没有显著差异。

(2) PJI 高危患者中的预防用抗生素“替选”形式包括髓腔内局部抗生素使用^[26] IORA,联合使用头孢菌素与万古霉素两种抗生素^[27]和延长使用口服抗生素。这些模式可能能够更有效预防 PJI,但存在如高花费、不良反应风险、增加抗生素管理成本及出现耐药等缺点。目前已经建议在存有已知 PJI 危险因素,如高 BMI、男性、糖尿病、吸烟、曾行前次手术及免疫抑制状态的情况下,推荐采取以

上措施进一步降低 PJI 风险。

(3) 在 TKA 术中,IORA 抗生素预防感染指的是在止血带充气之后,即将切开皮肤之前,通过插入胫骨髓腔内的输液管道,将抗生素注入髓腔内^[28]。髓腔内注射等效于静脉注射,但能比足静脉注射起效更加迅速。由于在注射之前,止血带已经膨起,抗生素则会被局限于下肢中,这种操作类似于麻醉中的局部静脉麻醉。这样的做法可以使得在松止血带导致药物组织浓度降低之前的整个 TKA 术过程中,抗生素的组织浓度能够达到最大浓度。

(4) 关节置换术中前次手术内植物存在情况下,需要更换或追加围术期预防用抗生素使用。大量文献证明转换 THA 与 TKA 的 SSI/PJI 风险与翻修手术相近,而不同于初次手术,所以更改抗生素方案可能降低这种风险。然而仍需证据来证实或反驳上述建议。

(5) 已有大量的脊柱外科相关的回顾性研究表明,万古霉素粉末可以减少 SSI 的发生率。但万古霉素局部使用不能减少 SSI 或 PJI 的发生率。目前没有针对万古霉素粉末对 PJI 预防作用的高质量研究。

(6) 单独局部使用抗生素对骨骼肌肉组织的感染的疗效尚无随机临床试验或其他高质量的研究来证实^[29]。不管是否使用载体,在联合外科手段或系统性使用抗生素时,局部使用的抗生素对于骨骼肌肉组织的感染可能是有一定作用的。目前临床所用的局部抗生素释放体系尚无法使得局部的抗生素血药浓度达到足以清除生物膜的血药浓度水平。高局部药物浓度及长药物维持时间的局部药物释放体系将可能使局部抗生素能够有效清除生物膜,该类药物释放体系在未来的研究中是非常有必要的。考虑到骨骼肌肉组织感染的多样性、治疗方案的变化性及局部抗生素可能的副作用,需要有大样本的研究来验证单独使用抗生素作为治疗策略在生物膜相关的骨骼肌肉组织感染中的作用。

(7) 在骨骼肌肉组织感染处,尤其是 SSI 及 PJI,通过局部使用抗生素载体,尤其是硫酸钙和磷酸钙的载体,来达到局部抗菌的作用对于 SSI 及 PJI 的治疗并没有带来好处。

术后 SSI/PJI 预防策略

(1) 由于 TJA 术后 VTE 风险升高,通常需要使用多模式 VTE 预防策略,这通常需要某种类型的化学药物(低分子肝素, Xa 因子抑制剂)预防抗凝。但强效抗凝剂是术后血肿形成的原因之一^[30]。血肿部位的后续感染是 PJI 的重要风险。Parvizi 等^[31]发现过量抗凝(INR>1.5)和血肿的发展使 PJI 显著增加。在另一项研究中,手术切除术后血肿会显著增加 PJI 发生的风险和进一步手术的需要^[32]。

(2) 引流管:虽然引流管的使用理论上可以降低术后血肿形成的风险,但是目前没有文献支持在常规初次 TJA 术中使用引流管。多项研究表明,无论是否使用术后抽吸

引流,感染率、伤口并发症、血栓栓塞并发症、住院时间或血肿形成均无差异。但是,如果使用引流管,应在手术后24小时内将其取出,以尽量减少PJI的风险^[33,34]。

(3) 手术后切口相关并发症,如切口坏死、伤口不愈合以及切口的延迟愈合很少需要手术处理。但这些伤口相关并发症与切口深部感染存在相关性,而且其可能导致TKA术后5年内并发PJI的风险增高4倍。因此,对于SSI已成功处理的患者应密切监测,明确其是否存在日后并发深部PJI的可能性。各种用于降低SSI发病率的措施也十分有利于对PJI的预防。致切口愈合不良的因素或将利于细菌进入切口表层间隙,将促进SSI的发生,并进一步发展为PJI。其中一个因素是血肿形成。非常明显,关节周围的浅表感染将使患者更容易发生PJI。

(4) 远离关节假体感染的出现也可以是并发PJI的起始原因。通过血源性播散,远离假体关节的细菌可以到达假体关节。假体也可以是理想的细菌定植部位。易于导致PJI的普通院内感染性疾病包括:泌尿系感染、肺炎、菌血症和SSI。

结论

PJI是TJA术后的一种破坏性并发症,常导致病死率和医疗花费成本的增高。本述评依据最新的感染共识概述了有效的预防策略,覆盖了围术期护理的所有阶段,但并不能面面俱到。对接受TJA的患者采取多方面的预防将产生最大的积极效果。需要进一步研究以确定“最佳实践”方案,以降低所有患者的PJI风险。

(彭慧明 翁习生)

参考文献:

- [1] Lau E, Kurtz S, Ong K. Survival of hip and knee arthroplasty in the united states using medicare data[J]. *Journal of Arthroplasty*, 2007, 22(2): 314.
- [2] Springer B D, Cahuc S, Etkin C D, et al. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: An international registry-based perspective [J]. *Arthroplast Today*, 2017, 3(2): 137-140.
- [3] Kurtz S M, Lau E C, Son M S, et al. Are we winning or losing the battle with periprosthetic joint infection: trends and mortality risk for the medicare population[J]. *Journal of Arthroplasty*, 2018, 33(10): S0883540318305266.
- [4] Matar WY, Jafari SM, Restrepo C, et al. Preventing infection in total joint arthroplasty [J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 2010, 92(Suppl 2): 36-46.
- [5] Kurtz S M, Lau E, Schmier J, et al. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States[J]. *Journal of Arthroplasty*, 2008, 23(7): 984-991.
- [6] Moet G J, Jones R N, Biedebach D J, et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998 - 2004) [J]. *Diagnostic Microbiology & Infectious Disease*, 2007, 57(1): 7-13.
- [7] Zhang W, Liu A, Hu D, et al. Indwelling versus intermittent urinary catheterization following total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(7): e0130636.
- [8] Sporer S M, Rogers T, Abella L. Methicillin resistant and methicillin sensitive staphylococcus aureus screening and decolonization to reduce surgical site infection in elective total joint arthroplasty [J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2016, 31(9): 144-147.
- [9] Rao N, Cannella B A, Crosssett L S, et al. Preoperative screening/declozation for staphylococcus aureus to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up [J]. *Journal of Arthroplasty*, 2011, 26(8): 1501-1507.
- [10] Baratz M D, Hallmark R, Odum S M, et al. Twenty percent of patients may remain colonized with methicillin-resistant staphylococcus aureus despite a decolonization protocol in patients undergoing elective total joint arthroplasty [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(7): 2283-2290.
- [11] Young B C, Votintseva A A, Foster D, et al. Multi-site and nasal swabbing for carriage of, Staphylococcus aureus; what does a single nose swab predict? [J]. *Journal of Hospital Infection*, 2017; S0195670117300592.
- [12] Steed L L, Costello J, Lohia S, et al. Reduction of nasal Staphylococcus aureus carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic, alcohol-based nasal antiseptic [J]. *American Journal of Infection Control*, 2014, 42(8): 841-846.
- [13] Edmiston C E, Seabrook G R, Cambria R A, et al. Molecular epidemiology of microbial contamination in the operating room environment: Is there a risk for infection? [J]. *Surgery (St Louis)*, 2005, 138(4): 573-582.
- [14] Patel P G, Dibartola A C, Phieffer L S, et al. Room traffic in orthopedic surgery: a prospective clinical observational study of time of day [J]. *Journal of Patient Safety*, 2017.
- [15] Andersson A E, Bergh I, Jón Karlsson, et al. Traffic flow in the operating room: an explorative and descriptive study on air quality during orthopedic trauma implant surgery [J]. *American Journal of Infection Control*, 2012, 40(8): 750-755.
- [16] Tanner J, Swarbrook S, Stuart J. Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1(1): CD004288.
- [17] Oriol B S, Chen Q, Wong K, et al. Effect of hand antisepsis agent selection and population characteristics on surgical site infection pathogens [J]. *Surgical Infections*, 2016, 18(4).
- [18] Oriol B S, Chen Q, Itani K M F. The impact of surgical hand antisepsis technique on surgical site infection [J]. *The American Journal of Surgery*, 2016, 213(1): 24-29.
- [19] Summers M M, Lynch P F, Black T. Hair as a reservoir of staphylococci [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1965, 18(1): 13-15.
- [20] Lipp A, Edwards P. Disposable surgical face masks for preventing surgical wound infection in clean surgery [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 1(1): CD002929.
- [21] Roxburgh M, Gall P, Lee K. A Cover Up? Potential Risks of Wearing Theatre Clothing outside Theatre [J]. *Journal of Perioperative Practice*, 2006, 16(1): 30-41.
- [22] Peersman G, Laskin R, Davis J, et al. Prolonged operative time correlates with increased infection rate after total knee arthroplasty [J]. *Hss Journal*, 2006, 2(1): 70-72.
- [23] Miniati I, Guarducci C, Baldini A, et al. How to reduce blood transfusion to a minimum in total knee arthroplasty [J]. *Perioperative Medical Management for Total Joint Arthroplasty*, 2015, 19-40.
- [24] Kim J L, Park J H, Han S B, et al. Allogeneic blood transfusion is a significant risk factor for surgical-site infection following total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis [J]. *Journal of Arthroplasty*, 2017, 32(1): 320.
- [25] Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 9(2): CD004985.
- [26] Young S W, Roberts T, Johnson S, et al. Regional intraosseous administration of prophylactic antibiotics is more effective than systemic administration in a mouse model of TKA [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(11): 3573-3584.
- [27] Courtney P M, Melnic C M, Zimmer Z, et al. Addition of vancomycin to cefazolin prophylaxis is associated with acute kidney injury after primary joint arthroplasty [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(7): 2204-2206.
- [28] Chin S J, Moore G A, Zhang M. The AAHKS clinical research award intraosseous regional prophylaxis provides higher tissue concentrations in high bmi patients in total knee arthroplasty a randomized trial [J]. *Journal of Arthroplasty*, 2018.
- [29] Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43(8): 961-967.
- [30] Wang Z, Chen F, Ward M, et al. Compliance with surgical care improvement project measures and hospital-associated infections following hip arthroplasty [J]. *Journal of Bone & Joint Surgery American Volume*, 2012, 94(15): 1359-1366.
- [31] Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, et al. Does excessive anticoagulation predispose the patient to periprosthetic infection? [J]. *Journal of Arthroplasty*, 2007, 22(6): 24-28.
- [32] Mortazavi S M J, Hansen P, Zmstowski B, et al. Hematoma following primary total hip arthroplasty: a grave complication [J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2013, 28(3): 498-503.
- [33] Sundaram R O, Parkinson R W. Closed suction drains do not increase the blood transfusion rates in patients undergoing total knee arthroplasty [J]. *International Orthopaedics*, 2007, 31(5): 613-616.
- [34] Bjerke-Kroll B T, Sculco P K, McLawhorn A S, et al. The increased total cost associated with post-operative drains in total hip and knee arthroplasty [J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2014, 29(5): 895-899.

2 人工关节感染诊断的进展

PJI 是人工髌、膝关节置换术后最常见的严重并发症之一,给患者和社会带来严重的负担^[1,2]。若错误或延迟诊断 PJI,将导致治疗方式选择不当并带来严重后果:患者需经历多次手术、接受长时间抗生素治疗,严重者甚至需要截肢^[3]。及时、准确的诊断可指导医生正确选择抗生素治疗方案和手术方式,提高 PJI 治愈率,是 PJI 治疗成功的关键^[4]。

由于 PJI 临床表现多样,各诊断方法均存在一定局限性,目前尚无某一种诊断指标可以完全准确诊断 PJI。因此,PJI 的诊断需要联合临床表现、血清学检测、关节液检测、影像学检查、病理检查和病原学检测等多种手段。近年来,多个学术团体均制定了相应的指南,提出了多个 PJI 的诊断流程与诊断标准,大大提高了临床医生诊断 PJI 的准确性和一致性。2011 年 MSIS 提出了 PJI 的诊断标准^[5],2013 年 ICM 对该标准进行了修订^[6],在全世界范围内获得广泛的认可和应用。随着技术的发展,越来越多的研究发现一些新的诊断方法有望提高 PJI 的诊断准确性,最新的 2018 年 ICM 发布的共识也做了相应的更新。本文将对 2018 年 ICM 内提及的各主要诊断及进展做简要述评。

临床表现

根据关节置换术后时间、致病菌毒力高低和宿主免疫应答程度等不同,各 PJI 患者的临床表现也不尽相同。常见的临床表现包括发热、关节部位肿胀或疼痛、切口持续渗出、窦道形成;但部分 PJI 患者也可能仅有皮肤红斑、关节僵硬等不典型的临床表现^[6],临床医生很难仅通过患者的症状和体征将 PJI 与无菌性失败(aseptic failure, AF)准确地鉴别开。但是,只要在关节置换术后任何时间出现以上所列的任何临床表现,均应警惕并常规排除 PJI 的可能^[6]。除非出现假体与体表直接相通的情况可直接诊断为 PJI,否则均应进行进一步的实验室检查。

血清学检测

血清 CRP 与 ESR·由于检测快捷、价格低廉、不同机构检测一致性高,血清 CRP 和 ESR 仍是筛查和诊断 PJI 的一线诊断指标。2013 年和 2018 年 ICM 均将诊断慢性 PJI 的 CRP 阈值定义为 10 mg/L,ESR 的阈值定义为 30 mm/h。综合目前的研究来看,单独一项指标的诊断价值不高,但如果将 CRP 和 ESR 联合起来则可获得更好的

诊断效能:任何一项指标升高的敏感性可高达 97%,但特异性仅为 77%^[7];两项指标均升高的特异性高达 93%,敏感性则为 88%^[8]。但 CRP 和 ESR 均存在一定的局限性,如:不能用于诊断二期重新植入假体前是否存在感染,术后早期(4~6 周)或合并炎症性关节疾病的患者这些指标均可能升高,采样前使用抗生素或激素也可能影响这两项指标的诊断准确性。因此,联合血清 CRP 与 ESR 检查应作为筛查指标,而不应简单当作确诊指标。

IL-6·IL-6 是参与炎症反应的重要细胞因子,可以刺激包括 CRP 在内的急性期反应蛋白的分泌。血清 IL-6 在关节置换术后 48 小时内即可恢复正常水平,若发生 PJI 时血清 IL-6 浓度持续增高,而发生 AF 时血清 IL-6 则不会升高^[6]。基于上述特点,血清 IL-6 可作为 PJI 的诊断指标。血清 IL-6 对 PJI 的诊断价值研究并不多,但结果相差较大,目前可认为血清 IL-6 在翻修术前对 PJI 的诊断价值大致等同于血清 CRP^[9,10],但此次新版的 PJI 诊断标准中并未纳入该指标。也有研究认为,血清 IL-6 对于诊断二期翻修前是否仍存在持续性 PJI 可能更具有临床意义^[11]。

血清 D-二聚体·由于机体发生感染时纤维蛋白溶解活性也相应增强,因此血清 D-二聚体水平升高可被用于诊断 PJI。但截止新版 ICM 共识发布前,仅有 Shahi 等报道了血清 D-二聚体对慢性 PJI 的诊断价值与血清 CRP、ESR 相当(阈值定义为 860 μg/L 时,敏感性为 89%,特异性为 93%)^[12],仍需要更多的研究来证实。2018 年 ICM 的 PJI 诊断标准中,也仅将该指标作为与血清 CRP 的并列积分项,即 CRP 或 D-二聚体升高时,均获相同的积分。

其他血清学检测指标·其他传统的血清学指标如外周血 WBC 分类和计数、血清 PCT^[13]等,已被多项研究证实其对 PJI 的诊断敏感性与特异度均不高,ICM 共识认为不应将这些指标作为 PJI 的常规诊断项目。其他一些新的血清学生物标志物如:TNF-α^[14]、细胞间黏附因子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)^[15]等,也显示出较高的 PJI 诊断效能,但目前仍停留于单中心小样本量的研究状态,需要更多的研究来验证。

关节液检测

PJI 的感染炎症反应多局限于受累关节,关节液比血清更能反映关节内炎症的性质和程度,因此检测关节液是诊断 PJI 的重要手段。

关节液白细胞计数与分类·关节液白细胞(synovial fluid white blood cell, SF-WBC)计数和分类操作简便,检测方便,适用于大多数医疗机构。虽然人口学特征、关节液类型、初次置换术后时间各异,不同研究得出的诊断阈值也相差很多。但多数的研究认为,该检测对PJI的诊断敏感性和特异性均较高。2018年ICM共识对关节液检查的诊断阈值引用了Higuera^[16]和Balato^[17]的两个大宗病例研究结果:急性PJI的SF-WBC $>10\,700/\mu\text{L}$, PMN% $>89\%$;慢性PJI的WF-WBC $>3\,000/\mu\text{L}$, PMN% $>80\%$ 。但值得注意的是,伴有金属磨损或磨蚀以及聚乙烯磨损的关节液中,机器自动计数的结果可能存在偏差,手工计数可以更好地鉴别磨屑颗粒与白细胞^[18]。另外,混血的关节液需要通过比较关节液和外周血中的红细胞计数来校正计数结果^[18]。

关节液中炎症相关的标志物浓度相对血清更高,理论上对PJI有更优的诊断价值。但由于多数标志物无法将PJI与关节内非感染性炎症区别开,目前常用的关节液标志物仅为关节液LE和AD。这两种标志物均被列入2018年ICM的PJI诊断标准,但不作为必需检测项目,而仅是作为SF-WBC的并列积分项。

关节液LE·LE是由白细胞释放的酶,通过简单的比色反应可以半定量地检测样本中的LE浓度,间接估计活性白细胞的数量。近年来一些研究发现,LE试纸条可用于检测关节液,并无须特殊仪器,可在手术室中快速完成,且对PJI有不错的诊断效率:以比色反应结果“++”作为阈值,敏感性为80.6%,特异性为100%;以“+/++”作为阈值,敏感性为92.9%,特异性为88.8%^[18]。但LE试纸条检测对关节液样本要求高,混入较多的红细胞将会明显干扰比色结果^[19]。因此,在获取较纯净的关节液样本时,可考虑采用LE试纸条完成术中的快速诊断,以协助确定手术方案。

关节液AD·AD是一种由先天免疫系统产生的抗菌肽,在与细菌接触时由中性粒细胞释放。与其他关节液生物标志物相比,AD水平不受炎症性关节疾病的影响,可更好地鉴别PJI与AF^[20]。Deirmengian等最早对149例髌、膝关节翻修病例的研究发现,ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)方法检测关节液AD对PJI的诊断敏感性达97%,特异性为96%^[21]。随后美国和德国的其他4家医疗机构的独立研究均得到了相似的结果,敏感性为97%~100%,特异度为95%~97%^[22-25]。而且为数不多的研究表明,AD检测结果不受抗生素使用及病原种类的影响^[26,27]。

但是ELISA操作烦琐,且需将关节液样本寄送至少数具备资质的实验室完成检测,耗时耗力,且在运送过程发生的细胞溶解可能影响检测,该方法的临床应用相对受限^[28]。为了实现在术中对PJI的即时诊断,侧流试验(lateral-flow test)检测关节液AD的方法应运而生:在对关节液行简单预处理后,滴在AD检测试纸条的一端,在

数分钟内即可用肉眼观察检测结果。出现红色的检测线,则表明AD的水平超过诊断阈值,提示PJI可能。该方法与LE试纸条相似,甚至更加简便,引起了外科医生的极大兴趣。但是临床研究的结果却不尽相同,Marson等的meta分析^[29]显示,侧流方法检测AD对PJI的诊断总敏感性为85%(67%~97%),总特异度为90%(82%~100%),准确性低于ELISA方法。

尽管现有的证据表明关节液AD可准确诊断大多数的髌、膝关节PJI,但是仍有一些情况会影响AD检测的准确性^[30],如:关节穿刺液中混入过多血液会影响检测结果;合并金属磨屑病(metallosis)会导致假阳性结果;窦道则会造成假阴性结果。

影像学检查

由于敏感性和特异性都不高,因此传统的影像学检查包括X线、超声检查、CT以及MRI对PJI的直接诊断价值并不大^[31]。但是影像学检查可以提示PJI患者的骨与软组织受累范围和破坏程度,可以用于指导手术清创和截骨。包括三相骨显像、¹¹¹In标记的白细胞显像、¹⁸F-FDG-PET/CT等在内的核素显像方法,对PJI的诊断敏感性与特异性要高于上述影像学检查方法。但核素显像需要特殊设备或试剂、检查耗时长、成本高昂,目前仅推荐在有条件的机构,用于临床怀疑PJI,但术前诊断PJI依据不足的情况,如关节腔“干抽”、抗生素使用导致微生物培养阴性、合并炎症疾病导致血清炎症指标假性增高^[32]。

病理检查

PJI的病理检查主要依靠术中冰冻切片检查观察假体周围组织中的PMN数量,是PJI诊断的重要方法之一,多用于术前怀疑感染而其他证据不够明确的人工关节翻修病例。PJI病例的假体或骨水泥与骨组织界面间的纤维膜组织若存在较多的PMN,而AF病例的PMN数量相对低。利用观察到的PMN数量不同,可以区别PJI和AF。

多数研究采用的检查方法是:取假体周围5处不同位置的组织标本,放大400倍观察,统计HPF下PMN数量。虽然从meta分析的结果可以看出,与阈值取 >5 PMN相比, >10 PMN作为阈值仅轻度提高诊断特异度,但对诊断敏感度影响不大^[33]。但MSIS最终采用 >5 PMN/HPF作为慢性PJI的病理诊断标准,优先保证诊断敏感度。需注意的是,准确的术中冰冻切片检查要求手术医师在多个炎症反应明显的部位取材,病理医师则应在深部的纤维膜组织切片中选择PMN分布最密集的区域进行计数。但即使如此,不同病理医师的观察一致性也存在差异^[34]。ICM最终认为,由于操作方法存在较大差异,尚无法明确病理检查的诊断阈值。

病原学诊断

从假体周围组织或关节液中分离或鉴定出致病微生物

物是最直观的 PJI 诊断条件。除了能够鉴别是否为感染以外,微生物鉴定和药敏测试结果还可明确病原菌的毒力以及对抗生素耐药性,能更好地指导抗感染和手术治疗。

微生物培养方法·对关节液、假体周围组织、滑膜组织进行微生物培养是各医疗机构应用最为广泛的 PJI 病原诊断方法,但培养方法对 PJI 病原菌的检出阴性率最高可达 42.1%^[35]。病原菌未明的 PJI 病例常需经验性应用广谱抗生素,不仅花费高、并发症多,而且总体疗效相对差^[36]。

低毒力病原菌感染、假体表面生物膜形成、采样前接受抗生素治疗以及病原菌处于 SCV 状态等多重因素是导致病原菌培养假阴性的原因^[37-39];穿刺采样过程中皮肤定植细菌的污染、过度延长培养时间等则会造成病原菌培养假阳性。因此,需要通过多种手段优化流程与方法,提高微生物培养的阳性率和准确性。

(1) 采样前避免使用抗生素:对怀疑 PJI 的患者在未明确病原菌的情况下尝试经验性抗生素治疗,不但会显著降低 PJI 患者微生物检出的阳性率,还会诱导细菌耐药发生^[37]。因此,多个 PJI 诊疗指南均强烈建议在未明确病原菌之前应停用抗生素 2 周或更长时间^[40-41]。2018 年 ICM 共识中推荐术前考虑 PJI 可能性较小或者术前已经明确感染病原菌,可在翻修术时预防性使用抗生素,而对于术前培养阴性但高度怀疑 PJI 的患者,应停用抗生素一段时间后再培养,以提高微生物检出阳性率。

(2) 采样类型与数量:由于拭子获取的样本及微生物总量少,培养灵敏度低,且窦道分泌物培养结果不能反映真实的致病菌^[42],因此各指南与共识均不建议使用拭子在窦道处取材。

关节液可在术前或术中通过关节穿刺方便地获取,但术前需经过皮肤穿刺,可能带入皮肤或毛囊定植菌,造成培养结果假阳性。因此穿刺前的严格消毒很重要。

组织标本需在术中获取,减少了皮肤定植菌污染的可能,而且可以用两份以上不同部位的样本互为印证,减少单份标本培养的假阳性可能,常被当作微生物培养的金标准。增加用于培养的组织样本数量可提高微生物检出率,但是过多的组织样本则加重了实验室人员的工作负担、造成医疗资源浪费,也增加了检出污染微生物的概率^[43,44]。各研究得出的最优组织取样数量不尽相同,综合多项研究的结果,ICM 推荐的术中取样标本数量为 3~5 份。但是在临床工作中,对于术前培养阴性但又高度怀疑是 PJI 的病例,仍建议取多份组织送检,提高微生物检出可能。取材的样本则应包括有关节或水泥表面的假膜、滑膜组织以及骨髓腔内组织等所有可疑感染组织,但不应包括完全坏死的组织^[45]。

(3) 超声裂解方法:慢性 PJI 病例中,微生物多以休眠状态藏匿于生物膜,关节液或假体周围组织中浮游菌少,难以培养。近年来,多项体外和临床实验研究均表明^[46-48],短时间的低强度低频超声可破坏假体表面生物

膜,增加溶液中的微生物数量,提高微生物培养的阳性率。对翻修取出假体行超声裂解(sonication),再使用离心后的裂解液(sonicate fluid)进行微生物培养,对 PJI 的诊断敏感性(78.5%~97%)要显著高于传统的组织和关节液培养;且仍有较高的诊断特异性(81%~98.8%)。对由于既往使用过抗生素的培养阴性 PJI 病例,超声裂解液培养更具有优势^[47]。但是超声裂解液培养的方法也存在不足,如:不同的超声裂解技术的培养阳性率差异较大,部分技术的结果甚至低于传统培养方法^[49];超声裂解液方法可能引入污染,造成假阳性培养结果^[50];超声裂解方法未能在急性 PJI 的微生物诊断中体现优势^[51]。

(4) 延长培养时间:常见的 PJI 病原微生物培养时间为 5~7 天,但有一些病原微生物的培养时间需要长达 10~14 天的培养时间,如 *Cutibacterium acnes* (旧称痤疮丙酸杆菌, *Propionibacterium acnes*) 以及一些厌氧菌;结核分枝杆菌及部分真菌甚至需要 21 天及以上的培养时间。多项研究发现延长培养时间至 2 周及以上,能够检出更多的 *C. acnes*,从而提高培养的阳性率,且未增加由于长时间培养导致的假阳性^[52-54]。但是延长培养时间需要耗费更多的人力和物力;而且相对于肩关节置换, *C. acnes* 感染在髋、膝关节置换中相对少见^[55];另外,通过优化培养技术和流程、采用血培养瓶等高灵敏度的培养基后,已可明显缩短厌氧菌的培养时间^[53]。因此 ICM 推荐,常规的微生物培养时间仅需 5~7 天,但若在怀疑低毒力病原所致 PJI 或术前培养阴性但临床高度怀疑 PJI 时,需要将培养时间延长至 14~21 天。

(5) 采用血培养瓶:血培养瓶含有营养丰富的肉汤增菌培养基,且可放置在仪器中全自动培育,实现对瓶中微生物生长情况的实时监测和报警,已被广泛应用于病原丰度较低的血液或其他临床体液样本的微生物培养流程。多项研究表明,将关节液注入血培养瓶培养,可以提高微生物培养的阳性率,还能缩短培养时间,提高培养效率^[56,57]。也有研究认为,将超声裂解液或研磨后的组织标本注入血培养瓶也能进一步提高微生物培养的阳性率^[58,59]。因此,ICM 强烈推荐将液体样本注入血培养瓶,若液体量充足,还应同时注入需氧和厌氧培养瓶。但需警惕的是,血培养瓶可能轻度增加检出污染微生物的可能。

微生物分子诊断方法·微生物分子诊断方法主要通过检测临床样本中的微生物核酸或蛋白质分子来判断样本中微生物的有无,鉴定微生物种属和分型,具有无须培养、检测灵敏度高、检测时间短、鉴定准确性高等特点,可有效弥补微生物培养方法的不足。用于 PJI 病原微生物分子诊断方法主要包括了 PCR 和 NGS。

(1) PCR 技术:PCR 技术是最早应用于检测 PJI 病原的分子诊断方法,使用特异或非特异引物,在 PCR 反应中扩增并检测微生物基因序列。PCR 技术灵敏度高,无须培养即可检出少量样本中低丰度的微生物^[60]。

应用最为广泛的 PCR 技术包括:检测细菌共有的

16S rRNA 基因的宽范围 PCR 方法以及同时检测多种微生物特异基因的多重 PCR 方法。宽范围 PCR 方法的优势在于可广谱地检测绝大多数的细菌,但缺点包括:需要结合后期的 Sanger 测序才能鉴定微生物类别;由于可非特异检测细菌,该方法极易出现假阳性结果,降低诊断特异性^[61];Sanger 测序方法无法分辨混合感染时的病原菌;无法检测真菌^[62]。多重 PCR 无须测序,在 PCR 反应结束即可明确 Panel 内包含的微生物存在与否,大大提高了检测效率,还可以检测与抗生素耐药相关的基因。但受限于反应体系,多重 PCR 覆盖的微生物种类有限(常少于 16 种),不能检出一些不常见的致病菌;此外,目前常用的多重 PCR 反应仅检测病原菌的 DNA,无法正确反映病原菌的存活状态^[63-65]。

PCR 技术对 PJI 病原微生物的诊断结果与样本类型、实验方法等因素密切相关,不同文献报道的 PCR 对 PJI 的诊断敏感性与特异性相差很大。纳入 2013~2017 年文献的 meta 分析发现^[66],PCR 技术诊断 PJI 的总敏感度仅为 76%,低于 2013 年发表的 meta 分析的结果(总敏感度为 86%)^[67]。多数文献结论认为,PCR 技术可提高因使用抗生素导致的培养阴性 PJI 病例的微生物检出率。

(2) NGS 技术: NGS 技术可在单次测序流程内对数百万条以上的序列进行大规模平行测序。NGS 技术结合现代生物信息学分析,能够在短时间内获取临床样本中所有微生物类别和丰度等信息。目前用于 PJI 微生物诊断的 NGS 技术包括扩增子 NGS (amplicon-based next-generation sequencing, aNGS) 和宏基因组 NGS (metagenomic next-generation sequencing, mNGS)。

aNGS 方法是在宽范围 PCR 基础上对扩增产物行高通量测序,可以克服 Sanger 测序对多种微生物分辨能力差的缺点,同时检出样本中优势和非优势菌。但现仅有 Parvizi 团队发表的两项临床研究和一项病例报告将该技术应用于 PJI 的病原诊断,结果显示 aNGS 可在培养阳性和培养阴性的 PJI 病例中检出病原微生物,还可检出一些少见的病原菌^[68-70]。

mNGS 方法又被称为鸟枪法宏基因组测序 (shotgun metagenomics sequencing),无须前期靶向引物扩增,使用 NGS 方法检测样本中所有的核酸序列,经后期生物信息分析方法提取和比对,检出样本中所有的微生物类别,甚至可检出微生物耐药及毒力相关基因。mNGS 方法的出现和发展给感染性疾病的病原学诊断带来了全新的变革,但是 mNGS 应用于 PJI 病原诊断的研究并不多,仅集中于少数几个 PJI 诊疗中心。已发表的数个病例报道显示, mNGS 方法可以有效检出因使用抗生素导致培养阴性 PJI 病例的病原菌及临床少见的 PJI 病原菌^[71-73]。以超声裂解液和关节液作为检测样本的临床研究表明, mNGS 检测结果不仅从培养阳性 PJI 病例中检出与培养结果一致的病原,并检出培养结果以外的病原菌,还可从培养阴性 PJI 样本中检出病原菌^[74-77]。现有不多的研究认为, mNGS 可

提高 PJI 的病原诊断敏感性,减少漏诊多重感染病原及少见或难培养病原。

但是, aNGS 和 mNGS 的检测结果中常均包含了多种微生物信息,各个研究用于区分致病与非致病微生物的方法各异,目前尚无规范化的质控标准。因此,需要根据不同的检测方法特点,结合临床具体信息,审慎解读 NGS 检测结果。而且 NGS 的操作复杂、价格相对昂贵、不同检测流程结果相差较大,这些因素也限制了 NGS 技术在临床的应用和普及。

总结

近年来, PJI 的诊断方法取得了较大进展,越来越多的生物标志物及病原微生物检测手段被证实可以有效诊断 PJI。但目前仍认为,血清 CRP、ESR 和关节穿刺等传统检测方法性价比高,应是 PJI 筛查以及初步评估的重要手段,新的血清或关节液生物标志物有助于进一步辅助或明确 PJI 的诊断,但不应取代常规筛查方法。优化微生物培养方法可以提高 PJI 诊断敏感性和病原检出率,新的分子诊断方法则可用于微生物培养阴性但临床怀疑 PJI 的疑难病例,并可诊断出更多的多重感染病例。

(张文明 黄子达)

参考文献:

- [1] Bozic K J, Kurtz S M, Lau E, et al. The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume, 2009, 91(1): 128-133.
- [2] Bozic K J, Kurtz S M, Lau E, et al. The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2010, 468(1): 45-51.
- [3] Parvizi J, Zmistowski B, Adeli B. Periprosthetic Joint Infection: Treatment Options[J]. Orthopedics, 2010.
- [4] Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty[J]. The Bone & Joint Journal, 2015, 97-B(10_Suppl_A): 20-29.
- [5] Parvizi J, Zmistowski B, Berbari E F, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2011, 469(11): 2992-2994.
- [6] Parvizi J, Gehrke T, Chen A F. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection [J]. The Bone & Joint Journal, 2013, 95-B(11): 1450-1452.
- [7] Costa C R, Johnson A J, Naziri Q, et al. Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infections [J]. American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.), 2012, 41(4): 160-165.
- [8] Greidanus N V. Use of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Level to Diagnose Infection Before Revision Total Knee Arthroplasty: A Prospective Evaluation [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery (American), 2007, 89(7): 1409.
- [9] Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al. Novel Biomarkers to Detect Infection in Revision Hip and Knee Arthroplasties [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2013, 471(8): 2621-2628.
- [10] Ettinger M, Calliess T, Kielstein J T, et al. Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure [J]. Clinical Infectious Diseases, 2015, 61(3): 332-341.
- [11] Hoell S, Borgers L, Gosheger G, et al. Interleukin-6 in two-stage revision arthroplasty [J]. The Bone & Joint Journal, 2015, 97-B(1): 71-75.
- [12] Shahi A, Kheir M M, Tarabichi M, et al. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation [J]. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 2017, 99(17): 1419-1427.
- [13] Yoon J R, Yang S H, Shin Y S. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. International orthopaedics, 2018, 42(6): 1213-1226.
- [14] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement [J]. The Journal of bone and joint

- surgery. *British volume*, 2007, 89(1): 94-99.
- [15] Drago L, Vassena C, Dozio E, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections [J]. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2011, 24(2): 433-440.
 - [16] Higuera C A, Zmistowski B, Malcom T, et al. Synovial Fluid Cell Count for Diagnosis of Chronic Periprosthetic Hip Infection[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 2017, 99(9): 753-759.
 - [17] Balato G, Franceschini V, Ascione T, et al. Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections[J]. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2018, 138(2): 165-171.
 - [18] Yi P H, Cross M B, Moric M, et al. Do Serologic and Synovial Tests Help Diagnose Infection in Revision Hip Arthroplasty With Metal-on-metal Bearings or Corrosion? [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2015, 473(2): 498-505.
 - [19] Aggarwal V K, Tischler E, Ghanem E, et al. Leukocyte Esterase From Synovial Fluid Aspirate[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2013, 28(1): 193-195.
 - [20] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection; Has the Era of the Biomarker Arrived? [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2014, 472(11): 3254-3262.
 - [21] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Combined Measurement of Synovial Fluid & amp; b. alpha; -Defensin and C-Reactive Protein Levels; Highly Accurate for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection [J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2014, 96(17): 1439-1445.
 - [22] Bingham J, Clarke H, Spanghel M, et al. The Alpha Defensin-1 Biomarker Assay can be Used to Evaluate the Potentially Infected Total Joint Arthroplasty [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2014, 472(12): 4006-4009.
 - [23] Frangiamore S J, Gajewski N D, Saleh A, et al. α-Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection — Best Available Test? [J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2016, 31(2): 456-460.
 - [24] Kanwar S, Al-Mansoori A A, Chand M R, et al. What Is the Optimal Criteria to Use for Detecting Periprosthetic Joint Infections Before Total Joint Arthroplasty? [J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2018, 33(7): S201-S204.
 - [25] Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, et al. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2017, 475(2): 408-415.
 - [26] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2015, 473(7): 2229-2235.
 - [27] Shahi A, Parvizi J, Kazarian G S, et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 2016, 474(7): 1610-1615.
 - [28] Dodwell E R. A Compelling New Diagnostic Option for Identification of Orthopaedic Infections[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2016, 98(12): e52.
 - [29] Marson B A, Deshmukh S R, Grindlay D J C, et al. Alpha-defensin and the Synovasure lateral flow device for the diagnosis of prosthetic joint infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *The Bone & Joint Journal*, 2018, 100-B(6): 703-711.
 - [30] Okroj K T, Calkins T E, Kayupov E, et al. The Alpha-Defensin Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection in the Setting of an Adverse Local Tissue Reaction Secondary to a Failed Metal-on-Metal Bearing or Corrosion at the Head-Neck Junction[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2018, 33(6): 1896-1898.
 - [31] Parvizi J, Fassihi S C, Enayattollahi M A. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Following Hip and Knee Arthroplasty [J]. *The Orthopedic clinics of North America*, 2016, 47(3): 505-515.
 - [32] Ilchmann T. CORR Insights®: What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2017, 475(5): 1411-1413.
 - [33] Zhao X, Guo C, Zhao G-S, et al. Ten Versus Five Polymorphonuclear Leukocytes as Threshold in Frozen Section Tests for Periprosthetic Infection: A Meta-Analysis[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2013, 28(6): 913-917.
 - [34] Bauer T W, Parvizi J, Kobayashi N, et al. Diagnosis of Periprosthetic Infection[J]. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 2006, 88(4): 869-882.
 - [35] Kim Y-H, Kulkarni S S, Park J-W, et al. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty[J]. *Journal of Orthopaedics*, 2015, 12: S37-S43.
 - [36] Yoon H-K, Cho S-H, Lee D-Y, et al. A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection; Epidemiology, Diagnosis and Treatment[J]. *Knee Surgery & Related Research*, 2017, 29(3): 155-164.
 - [37] Parvizi J, Erkocak O F, Della Valle C J. Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection [J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2014, 96(5): 430-436.
 - [38] Tande A J, Osmon D R, Greenwood-Quaintance K E, et al. Clinical characteristics and outcomes of prosthetic joint infection caused by small colony variant staphylococci[J]. *mBio*, 2014, 5(5): e01910-e01914.
 - [39] Peel T N. Culture Negative Prosthetic Joint Infection — A Description of Current Treatment and Outcomes [J]. *Clinical Microbiology: Open Access*, 2012, 02(02).
 - [40] Osmon D R, Berbari E F, Berendt A R, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection; Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 56(1): e1-e25.
 - [41] Della Valle C, Parvizi J, Bauer T W, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2011, 93(14): 1355-1357.
 - [42] Aggarwal V K, Higuera C, Deirmengian G, et al. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2013, 471(10): 3196-3203.
 - [43] DeHaan A, Huff T, Schabel K, et al. Multiple Cultures and Extended Incubation for Hip and Knee Arthroplasty Revision; Impact on Clinical Care[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2013, 28(8): 59-65.
 - [44] Béner P, Léger J, Tandé D, et al. How Many Samples and How Many Culture Media To Diagnose a Prosthetic Joint Infection; a Clinical and Microbiological Prospective Multicenter Study [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2016, 54(2): 385-391.
 - [45] Bori G, Muñoz-Mahamad E, Garcia S, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection[J]. *Modern Pathology*, 2011, 24(4): 579-584.
 - [46] Tunney M M, Patrick S, Curran M D, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1999, 37(10): 3281-3290.
 - [47] Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(7): 654-663.
 - [48] Agarwal A, Ng W J, Liu Y, et al. Removal of biofilms by intermittent low-intensity ultrasonication triggered bursting of microbubbles[J]. *Biofouling*, 2014, 30(3): 359-365.
 - [49] Van Diek F M, Albers C G M, Van Hoeff M L, et al. Low sensitivity of implant sonication when screening for infection in revision surgery[J]. *Acta Orthopaedica*, 2017, 88(3): 294-299.
 - [50] Trampuz A, Piper K E, Hanssen A D, et al. Sonication of Explanted Prosthetic Components in Bags for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection Is Associated with Risk of Contamination[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44(2): 628-631.
 - [51] Prieto-Borja L, Auñón Á, Blanco A, et al. Evaluation of the use of sonication of retrieved implants for the diagnosis of prosthetic joint infection in a routine setting [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 37(4): 715-722.
 - [52] Schäfer P, Fink B, Sandow D, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection; a promising strategy [J]. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2008, 47(11): 1403-1409.
 - [53] Larsen L H, Lange J, Xu Y, et al. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections; a summary of modifications and improvements reported since 1995 [J]. *Journal of Medical Microbiology*, 2012, 61(3): 309-316.
 - [54] Butler-Wu S M, Burns E M, Pottinger P S, et al. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, 49(7): 2490-2495.
 - [55] Boisrenoult P. Cutibacterium acnes prosthetic joint infection; Diagnosis and treatment[J]. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2018, 104(1): S19-S24.
 - [56] Hughes H C, Newnham R, Athanasou N, et al. Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections; a prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine laboratory [J]. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2011, 17(10): 1528-1530.
 - [57] Minassian A M, Newnham R, Kalimeris E, et al. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC™) for diagnosis of prosthetic joint infections; easy and fast[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2014, 14: 233.
 - [58] Shen H, Tang J, Wang Q, et al. Sonication of explanted prosthesis combined with incubation in BD bactec bottles for pathogen-based diagnosis of prosthetic joint infection [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015, 53(3): 777-781.
 - [59] Peel T N, Dylla B L, Hughes J G, et al. Improved diagnosis of prosthetic joint infection by culturing periprosthetic tissue specimens in blood culture bottles[J]. *mBio*, 2016, 7(1): 1-8.
 - [60] Fang X, Li W, Zhang C, et al. Detecting the Presence of Bacterial DNA and RNA by Polymerase Chain Reaction to Diagnose Suspected Periprosthetic Joint Infection after Antibiotic Therapy[J]. *Orthopaedic Surgery*, 2018, 10(1): 40-46.
 - [61] Marin M, Garcia-Lechuz J M, Alonso P, et al. Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, 50(3): 583-589.
 - [62] Huang Z, Wu Q, Fang X, et al. Comparison of culture and broad-range polymerase chain reaction methods for diagnosing periprosthetic

- joint infection; analysis of joint fluid, periprosthetic tissue, and sonicated fluid[J]. *International Orthopaedics*, 2018, 42(9): 2035-2040.
- [63] Vasoo S, Cunningham S A, Greenwood-Quaintance K E, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture ID panel on biofilms dislodged from explanted arthroplasties for prosthetic joint infection diagnosis[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015, 53(8): 2790-2792.
- [64] Morgenstern C, Cabric S, Perka C, et al. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Elsevier Inc., 2018, 90(2): 115-119.
- [65] Renz N, Feihl S, Cabric S, et al. Performance of automated multiplex PCR using sonication fluid for diagnosis of periprosthetic joint infection; a prospective cohort[J]. *Infection*, Springer Berlin Heidelberg, 2017, 45(6): 877-884.
- [66] Jun Y, Jianghua L. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using Polymerase Chain Reaction: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Surgical Infections*, 2018, 19(6): 555-565.
- [67] Qu X, Zhai Z, Li H, et al. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection[J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013, 51(8): 2742-2746.
- [68] Tarabichi M, Alvand A, Shohat N, et al. Diagnosis of *Streptococcus canis* periprosthetic joint infection: the utility of next-generation sequencing[J]. *Arthroplasty Today*, Elsevier Inc, 2018, 4(1): 20-23.
- [69] Shohat N, Tarabichi M, Goswami K, et al. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? [J]. *The Bone & Joint Journal*, 2018, 100-B(2): 127-133.
- [70] Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, et al. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 2018, 100(2): 147-154.
- [71] Thoendel M, Jeraldo P, Greenwood-Quaintance K E, et al. A Novel Prosthetic Joint Infection Pathogen, *Mycoplasma salivarium*, Identified by Metagenomic Shotgun Sequencing [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2017, 65(2): 332-335.
- [72] Huang Z, Zhang C, Li W, et al. Metagenomic next-generation sequencing contribution in identifying prosthetic joint infection due to *Parvimonas micra*: a case report [J]. *Journal of Bone and Joint Infection*, 2019, 4(1): 50-55.
- [73] Huang Z, Zhang C, Fang X, et al. Identification of musculoskeletal infection with non-tuberculous mycobacterium using metagenomic sequencing[J]. *Journal of Infection*, 2019, 78(2): 158-169.
- [74] Ivy M I, Thoendel M J, Jeraldo P R, et al. Direct Detection and Identification of Prosthetic Joint Infection Pathogens in Synovial Fluid by Metagenomic Shotgun Sequencing[J]. CARROLL K C. *Journal of Clinical Microbiology*, 2018, 56(9).
- [75] Thoendel M J, Jeraldo P R, Greenwood-Quaintance K E, et al. Identification of Prosthetic Joint Infection Pathogens Using a Shotgun Metagenomics Approach[J]. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2018, 67(9): 1333-1338.
- [76] Street T L, Sanderson N D, Atkins B L, et al. Molecular Diagnosis of Orthopedic-Device-Related Infection Directly from Sonication Fluid by Metagenomic Sequencing [J]. LEDEBOER N A. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017, 55(8): 2334-2347.
- [77] Ruppé E, Lazarevic V, Girard M, et al. Clinical metagenomics of bone and joint infections: a proof of concept study [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 7718.



3 假体周围感染诊疗中抗菌药物应用相关共识解读

PJI是导致人工髌、膝关节置换术后失败的最常见原因之一^[1,2]。PJI治疗方法的选择取决于感染症状的持续时间、假体的稳定性、患者的全身情况以及致病菌的耐压性等,常用的治疗方法包括 DAIR、一期翻修、二期翻修以及长期抗生素抑制治疗等。无论采取何种治疗方案,抗菌药物的合理有效使用始终是治疗成功的最重要基石之一。

PJI诊疗中抗菌药物的种类和应用方法的选择取决于感染类型、致病菌药敏试验结果、手术治疗的不同方案和阶段、患者对药物的耐受程度以及患者是否能接受再次手术等方面因素。然而,由于PJI本身的发病率相对较低,临床上有关PJI诊疗中抗菌药物合理使用的高等级循证医学证据相对缺乏,多数情况下依赖于医生的经验或者专家共识。第二届骨骼肌肉感染 ICM在对600多个问题进行讨论之后,形成了很多与抗菌药物的使用相关的建议。这些建议是在回顾总结现有循证医学证据的基础上,结合全世界相关领域专家的经验而形成的共识,对于指导我们合理有效地使用抗菌药物有着极高的参考价值。我们将其中的部分内容进行了梳理和适当解读,希望能够有助于中国读者更好地理解和掌握PJI诊疗中抗菌药物使用的基本原则。

获得明确诊断之前的抗感染药物应用

明确PJI的致病菌是治疗能否取得成功的重要因素之一。对于高度疑似PJI的患者,在获得细菌培养标本(穿刺液/组织块)之前使用抗生素是造成无法获得病原学诊断的最重要原因之一^[3,4]。第二届 ICM对于这一问题有明确的共识,认为获得明确诊断之前过早使用抗生素会影响PJI诊断的准确性,不仅影响细菌培养的结果,也会影响其他常规检测方法(血清CRP、ESR以及关节液WBC)的准确性。所以,共识当中强烈建议内科医生避免对怀疑PJI的患者过早给予抗生素治疗;除非患者由于菌血症出现严重的全身情况不稳定,否则应当在与骨科医生沟通讨论之后再给予抗生素治疗。在高度怀疑PJI,但未明确致病菌的情况下,应首先设法获得标本进行细菌培养。如已接受过抗生素治疗,根据2011年AAOS关于PJI诊断指南的建议^[5],获取标本之前应当停用抗生素2周以上。

另外,我们平时在临床工作中经常会碰到的一个问题是,在疑似感染的翻修手术中,获取关节液和(或)组织标本之前是否应当暂时不用抗生素。对此,ICM的建议是:

翻修手术中围术期抗生素的应用应当基于PJI诊断的疑似程度以及术前培养结果。如果只是轻度疑似PJI,或者如果术前已经明确知道了致病菌,则应当按照常规正常使用围术期预防性抗生素。如果是高度疑似PJI的病例且术前培养为阴性,则应当暂时不用围术期预防性抗生素,以提高术中所取标本的培养阳性率。

DAIR治疗方案中抗菌药物的使用

早期急性PJI的致病菌中,葡萄球菌较为常见。文献报道中,DAIR的抗生素治疗方案中如果不用利福平,则成功率只有50%~60%,而以利福平为基础的抗生素治疗,成功率可达90%^[6,7]。对此,第二届 ICM的建议中指出,在葡萄球菌导致的PJI中,接受DAIR或者一期翻修的病例需要使用具有对抗生物膜活性的药物,应当考虑使用利福平。这一建议虽然背后的证据等级仅为“一般”,但获得了96%的参会代表的投票支持。需要注意的是,利福平只可与其他药物联合使用。文献报道中的最佳组合是与氟喹诺酮类药物联合使用。针对MRSA导致的PJI患者,共识推荐在接受DAIR后,根据MRSA菌株的耐药性、患者的耐受性以及药物副作用,采用静脉抗生素和口服利福平治疗1~6周,继之以利福平联合具有较高生物利用度的口服抗生素,继续治疗3个月。对于由革兰阴性菌导致的急性PJI,在接受DAIR后,共识推荐患者应当根据病原菌药敏情况接受6~12周的抗生素治疗。对于对氟喹诺酮类药物敏感的病例,推荐首选的抗生素为氟喹诺酮类。

DAIR术后局部抗生素的应用价值一直是一个有争议的话题,文献报道使用含抗生素的骨水泥链珠的DAIR手术治疗PJI的成功率为75%~100%,但费用较高,而且需要再次手术取出骨水泥,而负载抗生素的可吸收硫酸钙颗粒不需再次手术取出,局部抗生素浓度较高,但文献报道较少,且已有的报道显示其治疗效果相对欠佳^[8,9]。另一种局部使用抗生素的方法是关节腔内直接灌注治疗,对此本次共识会议的建议是:使抗生素在感染部位获得MBEC的概念是非常引人关注的,尽管已有回顾性研究报道了良好的结果,但由于研究中所使用的辅助抗生素存在异质性,缺乏对照组以及病例数相对较少,目前尚无法证明常规在关节腔内直接使用抗生素来治疗PJI的方法具有合理性。需要进行前瞻性、随机对照临床研究,来支持

将常规关节腔内应用抗生素作为治疗 PJI 的独立方法或辅助方法。

一期翻修术后抗菌药物的应用

尽管二期翻修仍然是目前多数医生治疗慢性 PJI 时的首选方法,越来越多的临床研究结果显示,在适应证选择合适的病例中,一期翻修的治疗结果与二期翻修接近。与二期翻修相比,抗菌药物的合理使用对于一期翻修的成功与否显得更加重要。在 2013 年的假体周围感染国际共识当中,对于葡萄球菌感染的病例,建议根据药敏静脉使用敏感抗生素联合利福平口服至术后 2~6 周,继之以利福平+环丙沙星/左氧沙星(或复方新诺明、米诺环素、多西环素、一代头孢或抗金黄色葡萄球菌青霉素)口服治疗,总疗程 3 个月;而对于非葡萄球菌感染病例,建议根据药敏,静脉应用敏感抗生素或应用较高生物利用度的口服药至 4~6 周,之后根据具体情况,可以适当口服抑制性抗生素长期治疗。在 2018 年的共识当中,相关建议修改为:“在一期翻修的情况下,静脉抗生素应当使用 10~14 天,然后使用口服抗生素;通常来说,抗生素治疗的总时间 4~6 周已足够充分。”这一建议的证据等级有限,在投票过程中投赞成票的代表比例也仅有 73%,说明仍有相当多的专家们对这一建议持保留意见。鉴于已有多项研究^[10,11]提示,适当延长抗生素治疗有助于降低 DAIR 术后的感染复发率,笔者认为目前新版共识中关于用药时长的这一建议仍值得商榷和进一步研究。

二期翻修方案中抗菌药物的应用

在二期翻修方案中,取出假体彻底清创后,可以置入不同形式的 ALCS,包括静止型占位器和关节型占位器,后者有利于在两期手术的间隔期内减少肌肉萎缩、减少关节内纤维化形成以及保持关节有一定的活动度,有利于二期翻修手术操作。但文献报道,占位器的活动性并不影响抗感染治疗的结局。对治疗结局产生影响的是占位器中加入的抗生素是否合适。新版共识中相关建议指出,骨水泥占位器内加入的抗生素应当依据致病菌及其药敏检测结果来选择。在培养阴性的 PJI 病例中,应当考虑在骨水泥间隔器中加入广谱抗生素,以覆盖最有可能导致 PJI 的病原菌。这一建议得到了 94% 的代表投票支持。具体来说,在由 MRSA 导致的 PJI 病例中,骨水泥间隔器中应当加入万古霉素。在万古霉素耐药菌株(例如 VRE)或多重耐药的革兰阴性菌导致的 PJI 病例中,必须根据已知的细菌药敏情况进行个体化的决策,同时强烈建议请微生物学家/传染病专家会诊协商。

间隔期全身性抗生素的应用应当根据病原菌的药敏情况、患者的耐受性以及药物副作用而制订个体化方案。对于间隔期抗生素到底需要使用多长时间这一问题,共识建议中指出,目前并没有令人信服的证据支持假体取出后抗生素使用的时间到底应该多长,目前推荐的治疗时间是

2~6 周。静脉给药、口服给药或者两者结合都是可接受的治疗方法,单独口服给药时,所使用的药物必须有足够高的生物利用度并且能在感染部位达到所需的杀菌浓度。同时,新的共识指出,在开始静脉使用抗生素至少 5~7 天后,可以换成针对病原菌的、有较高生物利用度的口服抗生素治疗。这一共识意见为缩短患者在间隔期的住院时间带来了理论基础。至于间隔期是否可以短疗程(≤ 2 周)抗生素治疗方案这一问题,新版共识建议指出:在彻底清创并置入 ALCS 之后,可以考虑使用短于 2 周的全身性抗生素治疗方案,其理论依据是有数项研究证明短疗程和长疗程抗生素治疗方案的感染控制率相当。这一建议仅获得 64% 代表的投票赞成,为较弱共识。可见多数医生对间隔期短疗程抗感染治疗还是持非常谨慎的态度,未来需要寻找更多的支持短疗程间隔期方案的循证医学证据。

对于一期假体取出后二期再植入手术时机的问题,以往的文献和我们自身的经验都会采取给予患者停用抗生素然后继续观察 2~4 周的策略,如果每 2 周查 ESR、CRP,连续 2 次正常,则认为可以进行再植入手术。对于这一问题,新版共识给出的建议是:“目前尚无令人信服的证据支持再植入术前需要停用抗生素以及理想的停用时间长短”;“二期翻修的最佳再植入时机尚未明确。当治疗团队综合判断感染已经得到控制时,就可以实施再植入手术”。虽然上述两点在共识会议上都已超过 90% 的投票支持率获得通过,但对于我们的临床实践来讲,并无太多可操作性。我们还是应当在尽可能明确感染稳定控制的情况下进行再植入手术,同时又要注意不能使间隔期过长,充分权衡由此带来的关节纤维化、功能减退等风险。

再植入术后是否需要延长抗生素使用,这个问题一直是医生争议较多的问题。随着新的循证医学证据的出现,新版共识中对这一问题提出了比较温和的建议,指出:“越来越多的证据表明,再植入术后给予患者针对初始病原菌的口服抗生素治疗 3 个月,可以降低由于假体周围感染而导致的早期失败风险。”尽管其投票赞成率只有 76%,但相信随着更多这方面的研究结果的陆续公布,会有越来越多的医生认同这一观点。

此外,新版共识中还针对长期抗生素抑制性治疗、特殊致病菌(结核、真菌等)导致的 PJI 使用的抗菌药物方案等问题提出了相关建议,有兴趣的读者可以参阅有关章节的相关内容。

总之,抗菌药物治疗是 PJI 成功治疗的重要基石,抗感染药物治疗方案取决于感染时间、病原微生物和患者个体情况,其治疗时机和时程与手术、治疗方案密切相关。在这一领域内,仍有许多值得广泛、深入研究的问题。

(张先龙)

参考文献:

- [1] Kurtz S M, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of

- periprosthetic joint infection in the United States[J]. The Journal of Arthroplasty, 2012, 27(8): 61 - 65.e1.
- [2] Bozic K J, Kurtz S M, Lau E, et al. The Epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2010; 468: 45 - 51.
- [3] Berbari E F, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection[J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 45(9): 1113 - 1119.
- [4] Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection[J]. New England Journal of Medicine, 2007, 357(7): 654 - 663.
- [5] Della V C, Parvizi J, Bauer T W, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee[J]. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2011, 93(14): 1355 - 1357.
- [6] Marculescu C E, Berbari E F, Hanssen A D, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components[J]. Clinical Infectious Diseases, 2006, 42(4): 471 - 478.
- [7] Deirmengian C, Greenbaum J, Stern J, et al. Open debridement of acute gram-positive infections after total knee arthroplasty[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2003, 416: 129 - 134.
- [8] Flierl M A, Culp B M, Okroj K T, et al. Poor outcomes of irrigation and debridement in acute periprosthetic joint infection with antibiotic-impregnated calcium sulfate beads[J]. The Journal of Arthroplasty, 2017, 32: 2505 - 2507.
- [9] Geurts J A P, Janssen D M C, Kessels A G H, et al. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics[J]. Acta Orthopaedica, 2013, 84(6): 509 - 516.
- [10] Siqueira M B P, Saleh A, Klika A K, et al. Chronic suppression of periprosthetic joint infections with oral antibiotics increases infection-free survivorship[J]. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2015, 97(15): 1220 - 1232.
- [11] Keller S C, Cosgrove S E, Higgins Y, et al. Role of suppressive oral antibiotics in orthopedic hardware infections for those not undergoing two-stage replacement surgery[J]. Open Forum Infectious Diseases, 2016, 3(4): ofw176.



4 保留假体清创

保留假体清创概念的使用有些混乱,不同文献包含的内容不完全一致。我们认为完整的保留假体清创治疗应包括以下几方面:关节清创(debridement, D),冲洗(irrigation/lavage, I),保留假体(component retention, R),更换衬垫、内衬、股骨头(liner or insert exchange, L),术后抗生素治疗。文献中用不同缩写词来指代这种治疗方法,使用最早应用最多的是 I & D,另外还有 I & D/L、DAIR、IDCR 等,我们认为用 DAIR 代表保留假体清创是合适的。

清创保留假体联合抗生素治疗技术是 PJI 常用的治疗方法之一,术中彻底清除感染肉芽及坏死组织,清除脓液及分泌物,清创所保留假体的表面,尽量更换组配式假体部件,保留固定至骨内的假体部分。使用大量的消毒液、抗生素溶液或盐水浸泡冲洗。术后放置引流,较长时间使用敏感抗生素。此方法一般用于早期感染、没有窦道或软组织条件较好、感染不过度广泛、相对低毒、全身症状不重的患者。其主要优点包括手术相对较小、组织损伤小,功能保留好、恢复快、花费少、患者更易于接受等。缺点包括清创相对不彻底,有些部位由于假体阻挡难以触及;复发率相对较高;无法使用高浓度 ALBC 等。

2018 版国际共识对此治疗方法进行了详细的讨论,列出了 14 个相关问题,针对这些问题给出了建议,以及对这些建议代表投票的结果。其中有些较为复杂的问题再列出小的问题进行了更详细的讨论,解释推荐建议的理由。此部分的参考文献共有 181 篇。

有关清创保留假体联合抗生素治疗方法的适应证和禁忌证是最重要的问题之一,也是最有争议的问题。新版共识提出清创保留假体联合抗生素治疗适合术后早期感染或急性血源感染,出现症状时间短于 4 周。具体的判断标准提示可参考 KLIC 评分(肾功能衰竭,肝硬化,上次手术为翻修手术或股骨颈骨折置换,使用骨水泥假体,CRP>11.5)或 CRIME 80 评分(COPD, CRP>150 mg,类风湿性关节炎,骨折置换,男性,年龄大于 80,无法更换部件),这有助于进一步评估治疗的预后和是否适合此治疗方法。

2013 版的共识建议将症状出现 3 周作为判断早期感染的时间节点,2019 版共识在进一步总结证据、综合多数医生意见后,将时间节点延长一周。理论上说出现症状时间越短治疗成功率越高,但手术后或新发血源感染从出现症状到确定诊断需要一段时间,特别是某些低毒感染患者,症状不典型,这需要时间积累证据,获得更多的检查结果;此外诊断后还需要一定时间的术前准备。所以出现症

状后 4 周作为推荐的时间期限可涵盖更多的患者,4 周内的患者也有更高的成功率。

当然不是所有在时间段内的患者都推荐行保留假体清创治疗,其他许多因素会影响其成功率,如 KLIC 评分及 CRIME 80 评分较高意味着更高的失败率,选择保留假体清创时更应谨慎。总体来说,影响保留假体清创手术成功的因素主要包括患者身体状况、微生物毒力、假体固定方法及是否可以拆卸、出现症状的时间长短,以及感染的范围是否广泛等。

针对保留假体清创相关问题的表决显示多数医生同意此意见,同意率达 80%。

急性感染选择保留假体清创其具体的时机应该如何掌握,本版共识也进行了讨论和表决。以往有医生认为对急性感染急诊进行清创治疗,现在的观点则有所不同,目前认为不应将其作为急诊手术处理,而是应在术前进行相对充分的检查准备,包括纠正营养不良、贫血、水电解质失衡、心肺功能障碍等,尽量优化患者的身体条件,增强免疫力,以提高成功率,减少并发症。同时保留假体清创又是个相对急诊手术,有严格的时间窗要求,出现症状至手术时间越长,效果越差,因此应该在进行必要的检查评估后尽早安排手术。因此应权衡利弊进行选择。

在手术前能获得病原学资料有助于抗生素选择和提高成功率,但在培养取材后可不必等待培养结果即开展治疗和安排手术。手术中尽量更换可更换的部件,这样有利于更彻底的清创。

冲洗是保留假体清创术中关键的步骤,冲洗液需要 6~9 L,可以使用稀碘伏、抗生素溶液等,我们在手术中也常规使用过氧化氢,这更有利于厌氧菌的杀灭。新的有利于消除生物膜的液体正在研究试用中,目前还没有更多的临床结果报道。

如前所述,保留假体清创是个清创相对不太彻底的手术,那么手术后是否可以通过局部使用抗生素以提高感染控制率呢?共识回顾了多项回顾性临床研究,报道了多种临床方法、多种抗生素,用于各种复杂难治的感染病例,取得了比较好的临床疗效。如 Whiteside(2011, 2012)报道 18 例全膝关节置换感染复发的患者,关节腔留管用,100 mg 万古霉素或 20 mg 庆大霉素溶于 3 mL 盐水注入,每日 1~2 次,如能耐受,调整至高剂量:500 mg 万古霉素、80 mg 庆大霉素,每日 1~2 次,局部用药时间为 6 周,同时配合全身用药。经检测局部关节液中的药物浓度高

达 10 233 ~ 20 167 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而血药浓度只有 3.3 ~ 6.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。平均随访 6.1 年只有 1 例复发。Whiteside 是局部使用抗生素最主要的主张者之一。

Fukagawa 等报道 15 例患者, 其中 8 例微生物明确, 5 例为肿瘤假体感染。根据感染微生物选择敏感抗生素, 每日用药 2 次, 直到感染症状消退。平均用药时间为 20.8 天, 使用抗生素包括阿米卡星、庆大霉素、阿伯卡辛, 同时应用静脉或口服抗生素 1~3 个月, 随访 46.7 个月, 所有病例均未再感染, 后期 4 例肿瘤假体出现感染复发, 但再次局部应用抗生素 13~22 天, 感染症状再次消退。然而, 这些研究病例数较少, 病例情况千差万别, 用药种类、用药方法各不相同, 缺乏对照组, 目前共识认为还不能常规推荐局部应用抗生素, 还需要完善的 RCT 研究, 以便得出更可靠的证据。

目前单髁置换患者越来越多, 符合条件的单髁置换 PJI 患者可以选择保留假体清创吗? 本共识的意见对于符合条件的急性感染可以尝试保留假体清创, 但由于单髁置换感染率低, 所有目前还没有相关报道。单髁置换韧带保留完整, 垫片小、薄, 即使取出, 空间也有限, 后方清创可能比较困难。一旦清创保留假体治疗失败, 应考虑一期或二期翻修, 改换成全膝关节置换。

与此相反, 肿瘤假体置换创伤大, 假体大, 感染率相对较高。一旦发生感染是否可以行保留假体清创治疗呢? 共识认为, 对于肿瘤假体置换后急性感染, 保留假体清创治疗是有价值的。尽管缺乏良好的文献证据, 但此方法可能更适合患者健康状况较好, 感染相对局限, 微生物毒力较弱的患者。

一旦保留假体清创治疗失败, 再行二期翻修, 成功率会受影响吗? 根据目前的研究, 对此问题还不能获得答案。即使没有进行保留假体清创手术, 此类患者直接进行翻修的失败率可能更高。而且一些相关因素既可以导致保留假体清创失败, 也会增加翻修手术的失败。

如果保留假体清创手术失败, 是否可以重复再次进行单纯清创手术? 共识不建议再去重复失败的清创手术, 而

是考虑进行翻修。某些病例报告显示重复清创也获得了成功, 但病例数较少、研究规范性差、证据力不足。对于大部分患者, 及时下决心翻修可能是更明智的选择。

抗生素治疗是急性感染保留假体清创的重要环节。手术后究竟应该维持多长时间的抗生素治疗才能减少复发? 共识的推荐是至少 6 周。许多观察性的回顾研究提示应用抗生素 6~8 周与更长时间的抗生素治疗的疗效无显著差异, 但对于某些治疗反应较慢、骨髓炎广泛以及特殊微生物感染的患者可能需要更长时间的抗菌治疗。

MRSA 感染治疗困难, 如果采用保留假体清创如何使用抗生素? 共识建议静脉使用 1~6 周敏感抗生素, 同时口服利福平。静脉药物停止后再选择敏感口服药物与利福平合用治疗 3 个月, 其间可根据药敏情况、副作用、患者的耐受情况等进行调整。

革兰阴性菌感染也较为难治, 共识建议保留假体清创后, 如果细菌对氟喹诺酮类敏感, 应作为首选, 用药时间 6~12 周, 静脉用药期间可以合并使用头孢等。

综上所述, 新版共识对清创保留假体联合抗生素治疗方案相关问题进行了比较详细的回顾分析, 给出了基于证据的处理方案, 针对这些方案的表决显示绝大多数医生投票赞成, 提示这些观点反映了当前关节外科医生, 特别是对 PJI 诊治比较有经验的医生的主流意见。然而, 由于 PJI 总体上来说仍然是低发生率的并发症, 其中适合行保留假体清创治疗的病例只是其中的少数, 患者的情况千差万别, 感染的微生物也各有不同, 医生的技术和治疗理念也有区别, 缺乏特异的统一的疗效观察指标, 以复发或翻修作为终点周期很长, 因此非常难以设计前瞻性随机对照研究。前述的观点或共识只反映当下的认识, 不是必须执行的金科玉律, 也不具有法律上的强制性。当前, 全世界的医生都在不懈地努力, 新的经验在不断地积累, 治疗的方法可能随时会更新, 因此患者的具体治疗还是需要主治医师根据具体情况和个人经验来决定, 参考共识的建议, 以便采取恰当的治疗措施。

(陈继营 郝立波)



5 一期翻修治疗慢性假体周围感染的现状及展望

近几十年来,人工关节置换术后 PJI 始终是骨科医师关注的焦点及难以克服的挑战。即使围术期管理及手术技术的不断改善使人工关节置换术后 PJI 的风险由 20 世纪 60 年代的 5%~10% 下降到如今的 1%^[1],但随着每年接受该术式的患者数不断增加,其仍然是关节置换术后最常见且最复杂的并发症之一。据保守估计,目前每年全球超过 100 万例患者受其影响^[2]。最新数据报道,因膝关节置换术后 PJI 而接受二期翻修的患者,其术后平均 3.8 年的病死率为 14.4%,术后 5 年的病死率可达 21.64%^[3]。PJI 不仅对患者身心造成损害,且治疗费用昂贵,也给患者家庭及社会造成严重的经济负担。美国卫生保健系统于 2009 年在治疗 PJI 方面的总花费是 5.66 亿美元,这一数字到 2020 年预计将达 16.2 亿美元左右^[4]。在这样的情况下,世界范围内所有医疗及科研人员不断努力,近几年无论在 PJI 的诊断还是治疗方面均取得了显著成果。尤其是由 Parvizi 教授发起,于 2018 年在美国费城举行的第二届骨骼肌肉感染国际共识会议(下文简称共识),对全世界过去几年的相关研究进行了全面的汇总,本文根据此次共识内容对一期翻修的现状及发展进行相关述评。

一旦确诊为慢性 PJI,根本原则是彻底根除所有坏死及感染组织,拔除假体及骨水泥,之后要采用大胆的一期翻修还是保守的二期翻修始终是辩论风暴的中心。由于严格的纳入标准,一期翻修目前在世界范围内未得到广泛运用。共识中的问题一和问题四都从不同角度回答了为什么要选择一期翻修。对于一期翻修的潜在优势,Fernand 教授等认为其潜在优势不仅包括降低手术病死率和患病率,获得更快的功能康复,而且能够很大程度减少医疗资源的花费。此观点获得了 89% 的赞同率,达成强烈共识。同样,单从病死率和患病率上来说,Bucsi 教授等的观点也同样获得了 83% 的赞同率。一期翻修仅通过一次手术住院治疗,无须 spacer 植入,其优势无论从理论上还是实际中均已被全世界多数学者证实。自 1981 年 Buchholz 教授提出一期翻修理念以来^[5],从开始备受争议到逐渐被人们接受,再到现在获得全世界越来越多的关注,如今问题已不再是一期翻修是否可用于 PJI 的治疗,而是探索合理的运用时机。

针对该问题,共识中问题二与问题三给出了很好的总结。即一期翻修是治疗 PJI 的可选方案,但伴有全身感染、多重并存疾病、耐药菌及培养结果阴性的病例,一期翻修并不推荐。此观点获得了 93% 的赞同率。尽管如此,针

对一期翻修的合理适应证及禁忌证一直以来是争论的热点。自一期翻修理念被提出以来,局部软组织严重受损、多重耐药菌、病原菌培养阴性以及患者免疫受限状态均被认为是该技术的禁忌证^[6]。然而,最近的一项研究表明,在如此严格的筛选标准下,实际上只有 11% 的感染患者能够“幸运”地接受该项技术的治疗^[6]。此外,并没有已经发表的 RCT 来为这些纳入或排除标准的有效性提供确凿的证据。回顾近几年文献,因一期翻修的优势,有越来越多的诊疗中心开始尝试该项技术。Bernd 等^[7]在二期髋关节翻修中一期行髌臼杯翻修,股骨侧用临时骨水泥柄固定,经过一段时间抗生素治疗后,二期再植入新的股骨柄假体。该研究一共纳入了 35 例患者,平均随访 42 个月(24~84 个月),最终 34 例患者(97.2%)感染获得了很好的控制。另外,西班牙巴塞罗那诊所是欧洲著名的二期翻修中心,但近期其发表了由二期翻修转变为一期翻修的初期临床结果^[8]。该项前瞻性研究没有考虑传统的一期翻修禁忌证,共纳入 19 例慢性髋关节 PJI 患者,平均随访 5 年,18 例患者感染被成功控制,这些患者包括病原菌培养阴性结果,多重细菌感染。近年来,有越来越多的学者对这些传统的一期翻修禁忌证提出了质疑。Jenny JY 等^[9]将 TKA 后慢性感染的患者分为常规一期翻修组和选择性一期翻修组,MRSE、MRSA 或阴性病原菌培养结果的患者均包括在常规一期翻修组中,平均随访 4 年后,两组获得了相似的感染控制率(常规一期翻修组: 85% vs. 选择性一期翻修组: 78%)。此外,Massin P 等^[10]最近报道了二期和常规一期翻修治疗 TKA 感染复发因素。他们将感染复发相关的因素,如多重耐药菌、瘘管或培养阴性感染进行了随机截距的单变量和多变量逻辑回归分析。结果表明,手术类型与感染复发无明显联系。对比 2013 年第一届骨骼肌肉感染国际共识与本届共识中针对一期翻修禁忌证的讨论我们可以发现,窦道已经不再是一期翻修的禁忌证,而多重耐药菌、术前培养结果阴性也由绝对禁忌证转变为目前的相对禁忌证。我中心行一期翻修术治疗慢性 PJI 已有近 20 年历史,在临床实践中我们逐渐建立了完善的一期翻修诊疗体系。在我中心一期翻修的禁忌证包括: ① 全身系统性感染; ② 存在严重免疫受限疾病的患者; ③ 患者无法耐受手术; ④ 关节周围软组织破坏严重,一期无法重建关节功能; ⑤ 同一部位接受多次手术且感染广泛扩散,一期翻修无法达到彻底清创的疗效; ⑥ 侵及关节周围血管神经的感染。

基于以上标准,无论髌、膝关节 PJI,我们均获得了良好的临床效果并将相关经验在多篇文章中分享^[11-13]。

关于问题三提出一期翻修中非骨水泥假体的运用,我们认为既往一期翻修的既定概念是骨水泥再植入的必要性,因为其中的骨水泥能够充当局部抗生素的递送载体。然而,我们所知的可以释放足够抗生素的骨水泥很有限,难以对不同的病原体做出反应,例如抗真菌剂。此外,Anagnostakos 等报道称,抗菌素骨水泥没办法持续提供足够的局部抗生素浓度,因为只有浮于表面的抗生素粉末会溶解到关节液中。据报道,释放的总百分比仅为 1.3%~14.8%,而治疗浓度长期低于应有水平可能会增加耐药性风险。非骨水泥假体的运用,在术中可以很好地匹配股骨侧,特别是有较大骨缺损的股骨,我们多选用三点固定的双锥形假体,无须完全接触股骨皮质也可以提供良好的初始稳定性。此外,双锥形非骨水泥假体与股骨皮质间有充足的空间以便抗生素粉末的进入。此假体联合术后抗生素局部运用可以很好地解决抗生素药物浓度的问题,最后,运用非骨水泥假体的二期翻修一旦失败,拔除假体时可以保留更多的骨量,翻修难度相对较低。

总结与展望

无论一期翻修还是二期翻修,彻底清创在整个治疗的成功率上有至关重要的作用。此外,无论是植入 spacer 还是一期植入新的假体,术后合理的抗生素运用是继清创后的另外一个重要的因素。将来需要更多的工作投入在抗生素的使用方面。我们这里所说的合理包括抗生素的选择、抗生素的使用途径以及抗生素的使用时间。在抗生素的选择方面,药敏试验是关键的基础依据,此外我们需要熟知各种抗生素的半衰期、渗透性、毒性等特点,优势抗菌谱及不同抗生素之间的相互作用。往往需要我们结合药敏试验、致病菌、患者的感染部位及关节局部情况选择合适的抗生素。在抗生素的使用途径上除了常用的静脉用药,还包括术中骨水泥的使用、浸泡、硫酸钙颗粒及直接运用抗生素粉末,术后还可选择关节腔局部注射。针对 PJI 治疗的最大难点在于假体生物膜的形成。致病微生物大部分是以黏附在假体表面的形式存在,它们彼此间相互联系并长期驻留在生物膜内。我们最顽固的对手不是大家所熟悉的浮游形式的病原菌,而是以生物膜形式定植的细菌^[14]。生物膜的存在增强了微生物对抗生素的耐药性和更有效地对抗宿主的免疫系统的防御,这些产生生物膜的微生物细胞间存在通信系统,调节细菌的各种生理过程和对抗生素的耐药性,使得生物膜内的细菌长期成活,并周期性地自生物膜内释放出来,引起感染扩散和复发。同时,针对假体上以生物膜形式定植的病原菌,MIC 需要增加到 100~1 000 倍才能将其清除^[15]。Whiteside 教授等^[16]一项研究表明,通过直接的关节内注射可以在滑液中获得

极高的抗生素浓度,此种方法被证实是安全有效的,应该作为治疗 PJI 的首选方案。在抗生素的使用时间上,需要因地制宜,根据患者的不同情况决定抗生素的使用时间。我中心一般在围术期参照患者的 CRP、关节液中 WBC 计数及多核分类和患者的临床表现来决定围术期使用时间。出院后根据患者感染的致病菌、患者的基础疾病情况、ESR、CRP 及切口局部情况来决定抗生素使用时间。

针对一期翻修与二期翻修的多中心、大样本、前瞻性 RCT 正在美国和欧洲如火如荼地进行中,其结果必然对我们今后的工作产生巨大的指导意义。

综上所述,我们在 PJI 诊治的很多方面都取得了长足进步,但也会不断出现新的问题,解决这些问题的过程就是关节外科发展的过程。在这一过程中,我们需要总结与探索,不断创新与实践,而保证患者安全的责任感和对更好外科手术疗效的追求,将成为我们不断奋斗的源泉与动力。

(曹力)

参考文献:

- [1] Urquhart D M, Hanna F S, Brennan S L, et al. Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 2010, 25(8): 1216-1222.
- [2] Pivec R, Johnson A J, Mears S C, et al. Hip arthroplasty[J]. *Lancet*, 2012, 380: 1768e77.
- [3] Lum Z C, Natsuhara K M, Shelton T J, et al. Mortality during total knee periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(12): 3783-3788. Doi: 10.1016/j.arth.2018.08.021.
- [4] Kurtz S M, Lau E, Watson H, et al. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States[J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(8)(Suppl.): 61-5.e1.
- [5] Buchholz H W, Elson R A, Engelbrecht E, et al. Management of deep infection of total hip replacement[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1981, 63-B(3): 342-353.
- [6] Hanssen A D, Osmon D R. Assessment of patient selection criteria for treatment of the infected hip arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, (381): 91-100.
- [7] Fink B, Schlumberger M, Oremek D. Single-stage acetabular revision during two-stage THA revision for infection is effective in selected patients[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(8): 2063-2070. Doi: 10.1007/s11999-017-5334-5.
- [8] Bori G, Navarro G, Morata L, et al. Preliminary Results After Changing From Two-Stage to One-Stage Revision Arthroplasty Protocol Using Cementless Arthroplasty for Chronic Infected Hip Replacements[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(2): 527-532. Doi: 10.1016/j.arth.2017.08.033.
- [9] Jenny JY, Barbe B, Cazenave A, et al. Patient selection does not improve the success rate of infected TKA one stage exchange[J]. *Knee*, 2016, 23(6): 1012-1015.
- [10] Massin P, Delory T, Lhotellier L, Pasquier G, Roche O, Cazenave A, Estellat C, Jenny JY. Infection recurrence factors in one- and two-stage total knee prosthesis exchanges[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(10): 3131-3139.
- [11] Ji B, Zhang X, Xu B, et al. Single-Stage Revision for Chronic Fungal Periprosthetic Joint Infection: An Average of 5 Years of Follow-Up[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(8): 2523-2530. Doi: 10.1016/j.arth.2017.03.030.
- [12] Ji B, Xu B, Guo W, et al. Retention of the well-fixed implant in the single-stage exchange for chronic infected total hip arthroplasty: an average of five years of follow-up[J]. *Int Orthop*, 2017, 41(5): 901-909. Doi: 10.1007/s00264-016-3291-3.
- [13] Momin M, Li G, Wang Y, Maimaitiming A, et al. Single-stage revision for chronic periprosthetic joint infection of the knee: a minimum 4-year follow-up[J]. *Ann Joint* 2017, 2: 40.
- [14] Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1986, 11(4): 257-282.
- [15] Garazzino S, Aprato A, Baietto L, et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(12): 793-805.
- [16] Leo A. Whiteside. Direct intra-articular antibiotic infusion for resistant organisms in the treatment of infection in joint arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 21(2): 185-188.

6 假体周围感染的治疗——二期翻修

人工关节 PJI 是人工关节置换术后最主要、最严重的并发症之一^[1]。而人工关节翻修术是治疗假体周围感染的最主要手段,对于翻修术亦可以分为一期翻修术和二期翻修术^[2,3]。尽管已经有很多研究报道了采用一期或者二期翻修术处理人工关节假体周围感染的结果,但是目前尚无前瞻性随机对照研究来证明一期翻修与二期翻修在处理假体周围感染方面孰优孰劣。而由卡罗来纳医学中心牵头的针对一期和二期翻修处理髌、膝人工关节假体周围感染的前瞻性随机对照的多中心研究正在进行中,也许不久的将来我们能够得到这方面的答案。就目前而言,二期翻修术仍然是大多数关节外科中心处理人工关节假体周围感染的主流方法。当然由于人工关节假体周围感染的每个患者都存在异质性,包括患者的状态、术前合并症、软组织条件、感染的细菌、手术的方法、是否使用骨水泥假体进行再植入术以及其他一些因素等,我们不能简单地做出二期翻修术是治疗假体周围感染的金标准。Romano 等^[4]报道,采用二期翻修术处理人工膝关节假体周围感染的成功率在平均随访 44.7 个月时为 89.8%,而一期翻修术在平均随访 40.7 个月时为 81.9%。同样的报道也见于人工髌关节假体周围感染^[5],采用二期翻修术处理的患者在平均 67.3 个月时成功率为 91.1%,而采用一期翻修术处理的患者在平均 58.4 个月时成功率为 81.7%。

此次费城共识会议对于二期翻修中的一些重点问题进行了相关解读,包括是否需要使用活动型间隔物,骨水泥间隔物中采用什么抗生素,二期翻修术时的初次清创是否可以保留部分假体或者完整的原有骨水泥袖套,什么时候进行二期翻修术中的终期重建等。主要内容见于共识髌、膝关节部分的 5.4 和 5.5 部分章节处。其中有的问题已经基本达成共识,也是大多数临床医生在日常工作中所采用的常规方法,如 5.4 章节中的问题 1,对于髌、膝关节假体周围感染的病例中,活动型与静止型间隔物的选择适应证是什么?在目前的临床实践中,只有在严重骨缺损和韧带、肌肉缺失的情况下才使用静止型间隔物,大多数情况下采用活动型间隔物。而活动型间隔物相对于静止型间隔物可以更好地保留髌、膝关节功能^[6]。当然采用活动型间隔物我们不仅仅需要关心关节功能,也需要关注在感染控制率、医疗费用,间隔物是否发生断裂或者脱位等各方面的因素。随着越来越多文献的报道活动型间隔物相对于静止型间隔物能够更好地提高患者术后关节功能、手术满意率等,越来越多的骨科医生在日常实践中采用了活

动型间隔物来进行二期翻修术。并且在这个问题上专家的共识是一致的(同意率高达 91%)。当然目前的文献主要是一些回顾性的报道,需要我们医生做更高的证据等级和更多的研究来证实活动型间隔物的优势。

共识中有的问题虽然已经取得了大多数医生的一致意见,但是在我们的实践中需要具体问题具体分析。譬如共识 5.4 章节中的问题 3 与问题 4。是否需要将敏感抗生素加入骨水泥间隔物中?在多重耐药的细菌感染的病例中应该加入什么样的抗生素?尽管两个问题都已经取得一致意见(同意率分别为 94%和 99%),但是在我们的临床实践中可能会遇到一些实际问题。几乎所有的专家都认为需要在骨水泥间隔物中加入敏感抗生素,比如革兰阳性球菌的病例可以加入头孢类抗生素,对于 MRSA 可以加入万古霉素等等,这也是我们日常临床工作的常规。然而对于革兰阴性杆菌尤其是铜绿假单胞菌这样的细菌,共识建议在骨水泥中加入庆大霉素,但是在国内可能庆大霉素的注射用粉剂并不是非常容易获得。因此对于临床医生往往会在实际治疗过程中遇到一些困难。根据共识的建议,多数国内医生可能会选择美罗培南来覆盖革兰阴性杆菌。因此在解读共识的时候我们也应该根据实际工作情况,结合共识提供的信息,因地制宜地选择治疗方法。如共识中针对真菌建议使用伏立康唑或者两性霉素 B,但在临床工作中,伏立康唑的粉剂获得比较困难同时价格昂贵,因此两性霉素 B 是一个比较好的选择。同时在国内的市场上,两性霉素 B 有普通制剂与脂质体制剂两种选择,费城共识也提到选择抗生素加入骨水泥的时候需要注意抗生素的热稳定性,因此选用普通制剂的两性霉素 B 无论在热稳定性还是价格上都更具有优势。虽然我们在是否选用抗生素,遇到耐药细菌的时候选择什么抗生素已经有了研究基础和专家共识。但是对于加入骨水泥的剂量还有着一定的不确定性,是否有足够的局部药物浓度能够抑制生物膜型细菌,是否会导致体内血药浓度过高而引起副作用,这些都是需要我们进一步研究的话题。

在共识中对于一些问题仍然是存在争议的,如章节 5.5 中的问题 2,在假体周围感染清创时是否可以保留完整的水泥鞘以用作二期重建时使用?虽然经过文献综述,专家组认为在处理假体周围感染时应当彻底清创去除所有的异物包括骨水泥,但是有限的数据提示股骨侧水泥鞘完整,并且在仔细清创后可以适度保留以减少股骨骨质的

破坏。该问题的同意率仅仅只有 63%。没有达成强烈共识的主要原因在于目前缺乏足够的临床数据支持现有的专家共识。仅有的两篇文献都是有限的病例系列报道,并且结论不一致^[7, 8]。同时基础研究也并不能证明保留骨水泥鞘是安全有效的方法^[9]。专家共识中没有取得高度一致的话题往往意味着目前还是一个未知的领域,我们在解读其中的信息时不应该仅仅局限在对于问题本身的答案,而更应该关注问题相关的现有研究是什么,以利于我们做出目前最正确的临床判断。同时这些未知的领域往往也是我们需要进一步进行基础和临床研究的领域,为将来进一步达成专家共识提供依据。

在二期翻修术的相关问题中,也有取得了高度的专家共识,然而共识的内容是并没有寻找到一致的答案,这也意味着目前对于相关问题存在很大的临床争议。如章节 5.5 中的问题 1,在二期翻修术治疗髌、膝关节假体周围感染时,最佳的再次植入术是什么时候?对于这个问题的专家共识目前二期翻修术中再次植入手术的最佳时间并没有确立,手术时机应该依据治疗医疗团队认为感染已经得到有效控制。影响假体周围感染是否得到治愈的因素有很多,包括患者的因素,细菌的因素,手术技巧,局部软组织情况等等。二期翻修手术的间隔期可能仅仅只是其中一个潜在的因素,因此通过一个研究来回答间隔期时间是否与感染得到治愈有联系以及间隔期时间应该是多长是非常困难的。从现有的文献报道^[10],目前认为过长的间隔期对于控制假体周围感染并没有更多的帮助。共识同时也提到目前的临床工作中往往采用实验室检查和临床症状相结合来判断感染是否得到控制并且用来决定是否进行再次植入术。当然由于篇幅所限,共识中并没有列举何种实验室检查可以用来判断假体周围感染是否得到有效控制。最为常规使用的检查是 CRP 与 ESR,虽然 CRP 与 ESR 作为诊断假体周围感染的筛查指标已经被广大医生所接受,但是它们在作为二期翻修术前诊断是否可以用于再次植入术的敏感性和特异性均不是很高^[11-14]。目前很多文献报道采用其他检测方法对假体周围感染是否得到有效控制进行判断,其中最为重要的仍然是关节腔穿刺,通过对关节腔穿刺获得关节液进行白细胞计数、分类以及培养,然后综合判断感染是否得到有效控制。文献报道^[11, 14-16],关节液白细胞计数和关节液培养对于再次植入时判断感染有无控制敏感性与特异性较高。

当然对于二期翻修术治疗假体周围感染除了共识中提到的一些问题之外还有很多我们未有了解的部分,包括二期置换术后是否需要延长使用抗生素、二期翻修术时怎

么使用利福平等抗生物膜形成的药物、再次植入假体时是否需要再次清创等等问题。假体周围感染是人工关节领域一个永恒的话题,也有许多争议的话题,也正是由于这些话题的存在才需要我们每个医师在处理假体周围感染的时候做出更多,更高质量的研究,来达成新的共识,为我们最终克服人工关节假体周围感染做出努力。

(周一新)

参考文献:

- [1] Chen A F, Heller S, Parvizi J. Prosthetic joint infections[J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(6): 1265-1281. doi: 10.1016/j.suc.2014.08.009.
- [2] Hanssen A D, Spanghel M J. Treatment of the infected hip replacement[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, (420): 63-71.
- [3] Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97-b(10 Suppl A): 20-29. doi: 10.1302/0301-620x.97b10.36475.
- [4] Romano C L, Gala L, Logoluso N, et al. Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(12): 2445-2453. doi: 10.1007/s00167-012-1885-x.
- [5] Romano D, Drago L, Romano C L, et al. Does two stage revision of septic hip prosthesis provides better infection eradication rate than one stage? [J]. Paper presented at: 14th EFORT Congress 2013; Istanbul.
- [6] Citak M, Masri B A, Springer B, et al. Are preformed articulating spacers superior to surgeon-made articulating spacers in the treatment of PJI in THA? A literature review[J]. *Open Orthop J*, 2015, 9: 255-261. doi: 10.2174/1874325001509010255.
- [7] Morley J R, Blake S M, Hubble M J, et al. Preservation of the original femoral cement mantle during the management of infected cemented total hip replacement by two-stage revision[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(3): 322-327. doi: 10.1302/0301-620x.94b3.28256.
- [8] Leijtens B, Sadeghi N, Schreurs BW, et al. Cement-within-cement revision of infected total hip replacement; disappointing results in 10 retrospective cases[J]. *Hip Int*, 2016, 26(1): 67-72. doi: 10.5301/hipint.5000310.
- [9] Bertazzoni Minelli E, Della Bora T, Benini A. Different microbial biofilm formation on polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement loaded with gentamicin and vancomycin[J]. *Anaerobe*, 2011, 17(6): 380-383. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.013.
- [10] Aali Rezaie A, Goswami K, Shohat N, et al. Time to reimplantation; waiting longer confers no added benefit[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(6): 1850-1854. doi: 10.1016/j.arth.2018.01.073.
- [11] Kusuma S K, Ward J, Jacofsky M, et al. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? [J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011, 469(4): 1002-1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7.
- [12] Ghanem E, Azzam K, Seeley M, et al. Staged revision for knee arthroplasty infection; what is the role of serologic tests before reimplantation? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467(7): 1699-1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9.
- [13] Shukla S K, Ward J P, Jacofsky M C, et al. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection[J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(6 Suppl): 87-91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006.
- [14] Bian T, Shao H, Zhou Y, et al. Tests for predicting reimplantation success of two-stage revision for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(7): 1115-1123. doi: 10.1016/j.otsr.2018.03.017.
- [15] Hoell S, Moeller A, Goshager G, et al. Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections; what is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2016, 136(4): 447-452. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6.
- [16] Newman J M, George J, Klika A K, et al. What is the diagnostic accuracy of aspirations performed on hips with antibiotic cement spacers? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(1): 204-211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8.

