

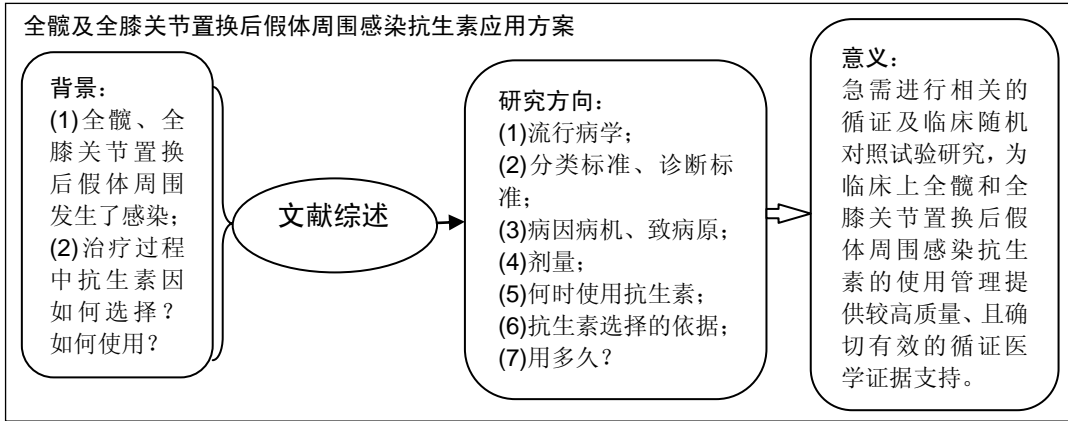
全髌及全膝关节置换后假体周围感染抗生素应用方案研究进展

侯森荣¹, 林炯同¹, 刘军², 韩燕鸿¹, 潘建科², 曾令烽², 梁桂洪² (¹广州中医药大学第二临床医学院, 广东省广州市 510405; ²广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)骨关节科, 广东省广州市 510120)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1017

ORCID: 0000-0002-3391-3565(侯森荣)

文章快速阅读:



侯森荣, 男, 1993年生, 广东省揭阳市人, 汉族, 主要从事中医药治疗骨关节疾病的临床研究。

通讯作者: 刘军, 主任医师, 教授, 博士后合作导师, 广州中医药大学第二附属医院(广东省中医院)关节骨科, 广东省广州市 510120

中图分类号:R453.2
文献标识码:A
稿件接受: 2018-09-07



文题释义:

关节置换翻修: 是目前针对关节置换术后假体周围感染的一种较为有效的治疗方式。其中, 翻修是指将感染部位的假体取出, 经清创、抗感染处理后重新置入, 而一期翻修则是指通过一次手术以完成这一整个过程, 而二期翻修则是分 2 次进行。一期翻修对患者的身体条件要求较高, 且禁忌证也相对较多, 但目前临床上对于一期翻修与二期翻修孰优孰劣尚无定论, 谨待进一步研究探讨。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌: 是临床上较为常见的一种革兰阳性细菌, 可分为医疗机构相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌与社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。临床上推荐选择头孢西丁筛查试验进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的初筛试验, 初筛阳性菌株可选择以 PBP2a 乳胶凝集试验或含 6 mg/L 苯唑西林的琼脂平板进行确证试验。常用的治疗药物有万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、特拉万星、复方磺胺甲恶唑、克林霉素、达托霉素、利奈唑胺等。但由于目前多重耐药现象已日趋严重, 临床上多使用联合用药。

摘要

背景: 假体周围感染是全髌和全膝关节置换术后最可怕的并发症。在假体周围感染的治疗期间抗生素的使用必不可少, 但目前医学届对髌膝关节置换后假体周围感染抗生素的管理, 即其具体使用时机、时长暂无定论, 最佳的应用疗程、剂量、使用时机及给药途径尚需进一步探讨。

目的: 对国内外治疗假体周围感染过程中使用抗生素的近期研究进展进行综述, 以求为临床上全髌、全膝关节置换后假体周围感染抗菌治疗提供一定的参考。

方法: 全面检索 2002 至 2018 年 CBMdisc、CNKI、VIP、万方资源数据库收录的文献和 PubMed、Embase、Web of Science 数据库, 检索词分别为“关节置换术, 术后感染, 抗生素”以及“knee, hip, arthroplasty, infect, antibiotics”, 将语言分别设定为中文和英文。从全髌和全膝关节置换后假体周围感染的流行病学、诊断标准、治疗手段等方面入手, 对临床上治疗假体周围感染期间抗生素的使用情况进行全方位的剖析与总结。

结果与结论: ①全文共计纳入 47 篇文献; ②结果表明, 假体周围感染治疗期间抗生素的使用时机、最佳的应用疗程、剂量及给药途径目前学界仍缺乏统一的执行标准。目前绝大多数的研究都仅说明了术后使用抗生素选择及联合用药的重要性, 具体疗程、给药方式、使用剂量尚无定论; ③临床上假体周围感染抗生素的使用大多依据专家共识或专家经验, 缺乏高等级循证医学证据指导; ④因此, 急需进行相关的循证及临床随机对照试验研究, 为临床上全髌和全膝关节置换后假体周围感染抗生素的使用管理提供高质量、且确切有效的循证医学证据支持, 进而为骨科医生的临床决策提供参考。

关键词:

假体周围感染; 关节置换术; 抗生素; 全髌关节; 全膝关节; 管理; 综述

主题词:

综述文献; 关节成形术, 置换; 髌; 关节成形术, 置换; 膝; 抗菌药; 感染; 组织工程

基金资助:

国家中医药管理局中医药标准化项目(SATCM-2015-BZ115); 国家工信部和国家卫计委“骨科手术机器人应用中心”建设项目(2017MHDOSR1008); 广东省科技计划项目(2012B061700037); 广东省财政厅项目([2014]157 号, [2018]8 号); 广东省医学科学技术研究基金项目(A2017215); 广东省中医院中医药科学技术研究专项(YK2013B2N19, YN2015MS15)

Hou Senrong, the Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Corresponding author: Liu Jun, Chief physician, Professor, Co-doctoral supervisor, Department of Bone and Joint Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

缩略语:

假体周围感染: prosthetic joint infection, PJI

Advances in the application of antibiotics for periprosthetic joint infection after total knee and hip arthroplasties

Hou Senrong¹, Lin Jiongtong¹, Liu Jun², Han Yanhong¹, Pan Jianke², Zeng Lingfeng², Liang Guihong² (¹the Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ²Department of Bone and Joint Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou 510120, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Periprosthetic joint infection is the severest complication after total hip and knee arthroplasties. Antibiotics are essential for periprosthetic joint infection. However, the administration of antibiotics for periprosthetic joint infection after hip and knee arthroplasties, such as usage timing, optimal treatment course, and administration ways needs a further investigation.

OBJECTIVE: To summarize the research progress of antibiotics used in the treatment of periprosthetic joint infection at home and abroad, in order to provide reference for the antibiotic treatment of periprosthetic joint infection after total hip and knee arthroplasties.

METHODS: Comprehensive search of CBMdisc, CNKI, VIP, and WanFang, PubMed, Embase, and Web of Science databases from 2002 to 2018 was performed. The key words were "joint replacement, postoperative infections, antibiotics" and "knee, hip, arthroplasty, infect, antibiotics" in Chinese and English, respectively. The epidemiology, diagnostic criteria, and treatment methods of periprosthetic joint infection after total hip and knee arthroplasties, as well as usage of antibiotics were summarized.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Forty-seven articles were included. (2) There is still a lack of uniform standards for the use timing, optimal treatment course, dosage and administration ways of antibiotics for periprosthetic joint infection. Most of studies only show the importance of the choice of antibiotics and combination therapy postoperatively. The specific treatment course, administration ways, and doses are unclear. (3) Use of antibiotics for periprosthetic joint infection is mostly based on expert consensus or experience, and there is no high-quality evidence-based medicine. (4) Therefore, relevant evidence-based and randomized controlled trials are needed to provide high-quality, accurate and effective evidence-based medicine for the management of antibiotic use after total hip and knee arthroplasties, and thus providing reference for clinical practice.

Subject headings: Review Literature as Topic; Arthroplasty, Replacement, Hip; Arthroplasty, Replacement, Knee; Anti-Bacterial Agents; Infection; Tissue Engineering

Funding: the Chinese Medicine Standardization Project of State Administration of Traditional Chinese Medicine of China, No. SATCM-2015-BZ115; the "Orthopedic Surgery Robot Application Center" Construction Project of the National Ministry of Industry and Information Technology and National Health and Family Planning Commission of China, No. 2017MHDOSR1008; the Science and Technology Program of Guangdong Province, No. 2012B061700037; the Project of Department of Finance of Guangdong Province, No. [2014]157 and [2018]8; the Medical Science Research Foundation of Guangdong Province, No. A2017215; the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, No. YK2013B2N19 and YN2015MS15

0 引言 Introduction

假体周围感染(prosthetic joint infection, PJI)是髋膝关节置换后最可怕的并发症,也是目前骨科临床上面临的最困难的挑战之一。统计表明,目前初次全膝关节置换后PJI发生率为1%-2%^[1]。有观点认为,随着技术水平、抗生素水平以及对细菌检出水平的提高,关节置换术后假体周围感染的发病率正逐渐降低。相反,另外一部分观点则认为由于PJI发病率需要利用各国登记中心数据库进行推测,而后者有低估发病率的趋势,如Kurtz等则发现从2001至2009年全髋关节置换和全膝关节置换术后PJI发病率呈增长趋势^[2]。但无论PJI的发病率增长与否,由于手术总量的增加,PJI的总数量不可避免地也随之增长。目前全世界每年接受全髋关节置换的人数超过250万^[3]。而在中国,仅2014年接受关节置换治疗的患者人数便已达到了40万人^[4]。全髋与全膝关节置换后PJI的问题已日趋严峻。PJI不仅给患者带来极大痛苦,对社会经济也造成极大的负担,更是对有限的医疗资源的极大消耗。

目前治疗PJI主要分为手术和非手术2种方式,然而,无论采取哪一种治疗方案,都离不开抗生素的使用。

目前医学届对髋膝关节置换后抗生素的具体使用时机、使用时长仍暂无定论,其最佳的应用疗程、剂量及给药途径急需进一步研究探讨。因此,全面研究总结国内外PJI治疗过程中使用抗生素的研究进展,从关节置换后假体周围感染的概念、分类、诊断及其发病机制为切入点,分析不同治疗方法下抗生素的使用策略,以期为骨科临床提供参考与指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 第一作者使用计算机全面检索CBMdisc、CNKI、VIP、Wanfang(2002至2018年)和PubMed、Embase、Web of Science数据库(2002至2018年),检索词分别为“关节置换术,术后感染,抗生素”和“knee, hip, arthroplasty, infect, antibiotics”,前者语言设定为中文,后者则为英文。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①原创、真实的全髋关节置换或全膝关节置换术后假体周围感染相关文献,并在治疗过程中涉及抗生素使用的相关文献;②观点明确,分析临床上PJI治疗过程中抗生素使用相关的文章;③文献主题内容与

全髋关节置换和全膝关节置换术后PJI治疗过程中有关抗生素使用联系紧密的文章。

排除标准: 与文章主题无关的文献、研究质量较差文献、重复性研究。

1.3 文献质量评估 严格参照入选标准筛选,并逐篇排除文献,筛除研究质量较差的临床研究和重复性研究。

1.4 数据的提取 研究内容由3人独立提取并通过讨论解决问题,若暂无法解决分歧,由另一人重新提取分析数据。信息记录中重点提取与PJI治疗过程中抗生素的应用临床疗效类的信息。

2 结果 Results

2.1 纳入资料基本概况 纳入资料基本情况计算机搜索初检得到1 847篇文章,通过阅读文章题目及其摘要进行初步筛选,排除质量较差或与文章主题不相关的文献,通篇阅读后,根据纳入标准和排除标准,最后纳入47篇文献进行综述^[5]。

2.2 文献筛选流程图 见图1。

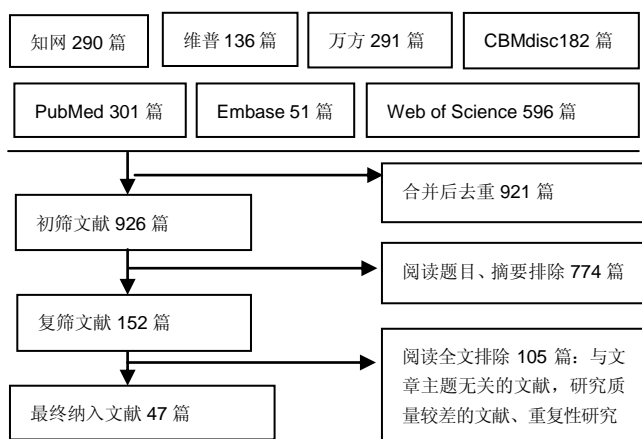


图1 文献筛选流程图

2.3 全髋和全膝关节置换后感染的分类 髋、膝关节置换术后感染按时间分型可分为3个时期: 早期(Early, 术后12周内, 未累及骨及假体界面)、延迟(Delayed, 即术后2年内)、晚期(Late, 术后很长时间内血源性)^[6]。根据感染的生物类型可分为细菌性感染、真菌性感染、病毒性感染。目前最广为人所接受的分类方式则是将PJI分为以下3种类型, 分别是早期感染(6周内)、迟发性感染(1年内)、晚期感染(1年以上)^[7]。同时, 根据感染部位的深浅程度还可分为浅部感染和深部感染。其中浅部感染多局限于切口及皮下组织; 而深部感染则通常筋膜层和假体周围, 且多发于术后1年。

2.4 全髋和全膝关节置换后假体周围感染的诊断标准 关于PJI的诊断目前尚无统一的诊断标准, 但目前临床通常采用的是以下3大诊断标准^[8]。根据Zimmerli和PRO-IMPLANT提出的PJI诊断标准^[9-10]、美国肌肉骨骼系统感染协会共识指南(MSIS)^[11]、美国感染协会(IDSA)

指南^[12]。尽管3种诊断标准内容不尽相同, 但基本检查手段包括血液检查、X射线平片、CT、MRI、超声检查、核素扫描、正电子发射计算机扫描, 且发生PJI的患者普遍有以下共同点: ①存在与相通关节的伤口或窦道; ②关节疼痛; ④多伴有全身性感染; ⑤关节穿刺液浑浊, 常为脓性液体; ③关节穿刺、术中冷冻切片检查、血沉、C-反应蛋白、假体周围或假体表面组织细菌培养中至少3项结果阳性^[13]。但由于不同患者其感染的表现通常也不尽相同, 故此PJI的诊断依旧极具挑战性。有研究宣称^[14], 微流控系统可极大程度上提高临床PJI诊断的高效性和准确性, 并对其病原菌进行分离。其主要基于EMA分析方法及PCR技术。目前, 膝关节和髋关节假体周围感染在诊断上并未存在明显差异。

此外, 临床上在诊断PJI时, 还需与无菌性松动、金属过敏、假体周围骨折、聚乙烯材料磨损产生的颗粒等其他干扰因素进行鉴别, 这无形中加剧了PJI诊断的困难程度。

2.5 全髋和全膝关节置换后假体周围感染的发病机制 人工关节置换术后感染通常是致病微生物、假体和人体三者相互作用的结果。导致PJI的病原菌多经由以下3种途径进入人体: ①黏附于人工假体上, 并于术中进入人体; ②患菌血症的患者, 细菌经血液循环到达假体; ③由邻近的感染中心蔓延至假体^[15]。无论是患者自身因素、手术环境, 还是手术创伤等医源性因素都与PJI的发生密切相关。此外, 围手术期的环境因素控制如全身抗生素的应用、紫外线、血糖水平控制、抗生素骨水泥应用、术后口服抗生素等也影响着感染的发生与否^[16-18]。

2.6 全髋和全膝关节置换后假体周围感染中微生物的种类 充分把握全髋和全膝关节置换术后假体感染致病菌是防治PJI的基础。目前PJI中微生物的检查主要还是依赖关节液及组织培养^[19-20]。Hindle等^[21]发现, 超过一半以上的膝关节感染患者在接受正规骨科诊治之前接受过抗生素治疗。故而, 在接受关节穿刺获取标本之前, 应停用抗生素2-4周, 当具体停用时长目前仍未有定论。

有循证医学证据表明, 在PJI的病原菌中, 最常见的是革兰阳性菌, 阳性检出率达60%以上, 革兰阴性菌则次之, 真菌及其他分支杆菌相对较少见。Chaudhary等^[22]认为人工关节置换术后PJI的菌群中, 有70%-80%为革兰阳性菌。王东伟等^[23]的研究结果显示人工关节置换术后感染中, 过半数为以铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌为代表的革兰阴性菌感染。高川渤等^[24]发现国内导致关节感染的病原菌中革兰染色阳性菌占比例最高(62.54%), 革兰染色阴性菌次之(32.82%), 真菌则占4.12%, 其余致病菌所占比例相对较小为0.52%。有台湾学者研究发现, 超过50%的PJI致病菌为金黄色葡萄球菌^[25]。Sendi等^[26]的研究结果则表明, 近年来, 革兰阴性杆菌呈增长趋势, 其发生所占比例为6%-28%。

Zimmerli等^[27]发现, 在关节置换术后3个月内发生的早发性PJI其病原菌多为金黄色葡萄球菌、阴性杆菌、厌氧菌感染以及混合性感染; 关节置换术后3个月到1年内的迟发性PJI其病原菌则多为低毒性的链球菌和肠球菌; 此外, 关节置换术1年后发病的晚期PJI, 其致病菌则通常为金黄色葡萄球菌、 β 溶血性链球菌、肠杆菌。

细菌性感染一般以革兰阳性菌为主, 革兰阴性菌的感染则多见于血源性感染及泌尿道感染, 混合性的细菌感染一般见于窦道开放后, 由一种或多种细菌造成的重复感染; 临床上PJI真菌性感染较为少见, 且绝对数临床上分析的PJI真菌感染者出现于获得性免疫缺陷综合征患者或接受过化疗的患者等免疫力极低的群体中。

2.7 全髌和全膝关节置换后假体周围感染治疗中抗生素的应用方案 全髌和全膝关节置换术后假体周围感染临床上目前主要有非手术治疗和手术治疗这两种治疗方式。其中非手术治疗主要是抗生素治疗和支持治疗; 手术治疗则囊括了清创保留假体、一期翻修、二期翻修、关节融合、切除成型、截肢等多种方式, 其成功与否在很大程度上则要取决于手术切除生物负荷以及宿主免疫状态的有效性。致病菌及其敏感抗生素的确定能更好更有效地指导PJI治疗方案的选择。PJI治疗期间抗生素使用方案的选择不仅涉及感染类型、致病菌药敏、患者对药物的耐受程度, 通常还涉及不同手术治疗方案和不同阶段等诸多因素。

2.7.1 抗生素使用时机 抗生素的使用时机对于细菌培养、药敏结果以及最终PJI的治疗效果都有极大影响, 不同的PJI治疗方案, 抗生素的使用也不尽相同, 详见表1。

表1 不同的假体周围感染治疗方案中抗生素的不同使用方法

治疗方案	适应证/原则	抗生素使用
非手术治疗	没有合适的手术治疗方案或患者高龄、身体基础情况较差合并其他基础病而无法进行手术或患者拒绝手术治疗。	采用长期抑制性抗生素治疗方案(PSAT) ^[29] 。
清创并保留假体	文献表明, 清创前症状持续时间超过3周会增加手术失败率, 清创应在感染早期进行。	有研究表明, 清创保留假体联用以利福平为基础的抗生素治疗, 可显著提高疗效 ^[32-34] 。
一期翻修	身体条件较好, 未见严重并发症的患者。	术中多采用抗生素骨水泥; Zeller等 ^[36] 认为, 长期的适当静脉注射抗生素治疗。
二期翻修	关节置换术后假体周围感染治疗的金标准, 适用于多类型的感染。	使用抗生素骨水泥预防感染根据药敏; 根据药敏试验配合使用全身抗生素。
假体再置入	有观点认为通过2-4周以上或2周到几个月不等的停药观察, 且每2周复查血沉、C-反应蛋白, 可进行手术; Osmon等 ^[12] 则认为在未见临床感染症状下可直接再置换。	2-4周以上或2周到几个月不等的观察期间停止使用抗生素。
永久性假体取出	感染、假体松动疼痛、内衬磨损、位置不良等情况。	假体周围感染国际共识建议假体取出术后抗生素治疗2-6周。
截肢	通常仅在感染危及生命或肢体失去活力、组织缺损巨大或伴有血管损伤的特殊情况下进行。	清创彻底, 无脓毒血症症状的患者, 推荐在截肢后使用敏感抗生素24-48 h。

(1)非手术治疗: 单独使用抗生素很难治愈PJI, 通常只能达到一定的抑制效果。因此, 临床上通常在特殊情况下才会采用长期抑制性抗生素治疗方案^[28]。如没有合适的手术治疗方案或患者高龄、身体基础情况较差合并其他基础病而无法进行手术或患者拒绝手术治疗时可考虑采用此方案。病毒性感染则一般预后较好, 通常采取保守治疗的方式即可到达痊愈。通常情况下保守治疗还需要结合外科手术才能达到较好的治疗效果。

(2)清创并保留假体: 早期清创联合抗生素治疗较单纯抗生素治疗效果要好, 且早期假体周围感染经清创后治愈率较高^[29-31]。研究发现, 清创保留假体联用以利福平为基础的抗生素治疗, 可显著提高疗效^[32-34]。文献表明, 其根治率可达90%, 而未使用利福平对照组其根治率则为50%-60%。部分文献认为, 清创保留假体失败很大程度上是由于未使用利福平, 且出现了窦道, 清创前症状持续时间超过3周。文献表明, 清创前症状持续时间超过3周会增加手术失败率, 及早行清创手术可一定程度上提高PJI治疗的成功率。

(3)一期翻修: 多数迟发性和晚发PJI感染患者都需要通过手术取出假体, 见图2。而一期翻修通常适用于身体条件较好, 未见严重并发症的患者。在欧洲较多使用这一方法^[35]。术中, 多会采用抗生素骨水泥。Zeller等^[36]认为一期翻修是治疗髌关节置换术后假体周围感染患者比较有效的手术方法, 准确的微生物鉴定和长期的适当静脉注射抗生素治疗是成功治疗的关键因素。



图2 二期翻修第一次手术后

(4)二期翻修: 二期翻修中常使用抗生素骨水泥的方法来预防感染。此前, 循证医学证据多表明二期翻修成功率高于一期翻修, 但由于患者选择以及医疗水平等因素, 一期与二期翻修孰优孰劣仍尚未有定论。目前, 普遍认为二期翻修对感染的控制率较高, 但仍未有高质量的证据表明, 在没有系统性抗生素预防的情况下, 使用抗生素浸渍的水泥在减少感染方面是有效的。但与此同时, 不使用全身抗生素的抗生素浸渍水泥可能不会有效地减少与之相关的疾病^[37]。故而, 还需根据药敏, 配合使用全身抗生素。

(5)假体再置入:国际上有人认为置入时机应该在通过2-4周以上停药观察,每2周复查血沉、C-反应蛋白,且连续2次指标都在正常水平的情况下,见图3。但也有人认为,再置换时血沉、C-反应蛋白升高并不能准确反映PJI的情况。虽然目前没有明确证据表明在停止抗生素治疗后和置入手术之前需要观察期,以此来确保感染的根除,也没有文献有关于2个阶段间的最佳时间间隔的明确证据。但2013年的PJI国际共识仍认为2周到几个月不等的停药时间是有必要的。Osmon等^[12]则认为在未临床感染症状下可直接再置换。



图3 二次翻修假体再次置入术后

(6)永久性假体取出: PJI国际共识建议假体取出术后抗生素治疗2-6周。

(7)截肢:通常截肢手术仅在感染危及生命或肢体失去活力、组织缺损巨大或伴有血管损伤的患者中进行。当感染的骨与软组织清创彻底,无脓毒血症症状的患者,推荐在截肢后使用敏感抗生素24-48 h。当骨或组织残留在感染情况时,则需根据药敏来选择合适的抗生素,有学者推荐术后用药周期为4-6周。

2.7.2 抗生素种类的选择 由于全膝和全髋关节置换术后假体周围感染的复杂性,往往单重的抗生素使用并不能起到很好的治疗效果。假体周围感染的发病机制主要是由于病原菌对人工关节假体表面的定植和不可逆的生物膜的形成。细菌特殊的生物膜不仅有利于病原菌的生长而且能最大程度地抵御抗生素。利福平、喹诺酮类药物(环丙沙星、左氧氟沙星)等能通过针对病原菌的生物膜而起作用。Sagunur等^[38]认为,长期单独使用利福平会加速金黄色葡萄球菌的耐药性。多种抗生素联合使用代替简单地根据药敏结果用药能在一定程度上提高PJI的治愈率^[39]。Tornerio等^[40]对从1999至2013年,对134例早期PJI患者进行了前瞻性的收集和回顾研究。他们发现在革兰阳性感染中,利福平与莱因唑林联合治疗,联合曲莫沙唑或克林霉素联合用药,其失败率较高(27.8%, $P=0.026$),而在接受利福平与左氧氟沙星、环丙沙星或阿莫西林(8.3%)或联合治疗的患者中,利福平素或联合曲莫沙唑(0%)的患者均

有较高的失败率。在革兰阴性菌感染的患者中,使用氟喹诺酮类药物的失败率较低。

对于革兰阳性菌中葡萄球菌感染导致的PJI临床上通常使用青霉素类药物,如茶夫西林、苯唑西林等抗生素,采取2 g每4-6 h静脉滴注的方式治疗或者用头孢唑林采取1.0-2.0 g每8 h静脉滴注的方式。此外,有文献表明头孢曲松2 g/d滴注可能同样适用于苯唑西林敏感的PJI患者^[41]。对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染或青霉素过敏的患者则一般采用达托霉素、万古霉素、利奈唑胺或特拉万星。而短期应用莫匹罗星药则是目前应用最广泛的MASA去定植的方法。据不完全统计,革兰阴性菌感染约占PJI患者的15%,其中多于术后早期发生,且多为老年患者,其以后通常较差。对于氟喹诺酮敏感则可口服环丙沙星500-750 mg, 2次/d,铜绿假单胞菌感染患者即便假体移除,依旧难以治愈。Lockhart等^[42]推荐以下抗生素使用方案:头孢吡肟2 g 每12 h静脉注射,美罗培南1 g每8 h静脉注射,环丙沙星750 mg, 每12 h口服,头孢他啶2 g每8 h静脉注射。Berbari等^[43]对895例PJI患者进行回顾性研究。其研究发现,其中有7%的患者关节液培养结果呈菌阴性,而这类患者中有50%有前期抗生素使用史,故而用药时应建议使用万古霉素和环丙沙星或头孢唑林以覆盖革兰阴性和阳性菌。

西班牙感染性疾病和临床微生物学协会最新发表的临床指南(SEIMC指南)则推荐在甲氧西林敏感葡萄球菌感染的初期治疗中予头孢唑林或邻氯青霉素,或邻氯青霉素联合达托霉素;对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌则推荐联合使用达托霉素和邻氯青霉素,或达托霉素及磷霉素联合使用,或单独使用万古霉素;后续治疗中则推荐联合使用利福平和左氧氟沙星。并提出了氟喹诺酮类药物使用的替代方案:即联合应用利福平和复方磺胺甲基异恶唑、利奈唑胺、氯林可霉素、夫西地酸,或者达托霉素。利福平的替代方案则是达托霉素联合邻氯青霉素、磷霉素、利奈唑胺、复方磺胺甲基异恶唑,或左氧氟沙星;或单独使用莫西沙星,或左氧氟沙星、利奈唑胺,或复方磺胺甲基异恶唑,或联合使用2种口服抗生素。对于链球菌感染的则可使用青霉素或头孢曲松。首先可用氨苄青霉素或阿莫西林来治疗粪肠球菌引起的感染。对于革兰阴性菌则推荐初期使用 β -内酰胺类抗生素,在后期的治疗则推荐使用氟喹诺酮类药物即环丙沙星。

根据2013年PJI的国际共识,在药敏试验结果出来之前,经验性使用抗生素则需要根据当地的致病菌流行病学来选择用药。每个治疗中心需在所在医院的流行病学特点制定相应治疗方案:在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌高流行的地区,革兰阳性菌建议使用万古霉素,革兰阳性菌则建议使用庆大霉素或第三、四代头孢类抗生素;在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌低流行地区,在未获得药敏结果的情况下,通常不建议经验性使用万古霉素。

临床上治疗PJI抗生素骨水泥必不可少。加入骨水泥的抗生素多为热稳定性良好、细菌敏感性抗生素。目前骨水泥中加入较多为庆大霉素、万古霉素及妥布霉素。

2.7.3 抗生素的使用时长 目前, 医学界对于髌膝关节置换术后PJI需使用多长时间的抗生素仍无定论, 但普遍认为抗生素的使用时长应根据与病原菌的种类、给药途径、PJI的严重程度、采取的治疗方式来决定。

Bernard等^[44]对144例髌、膝置换术后PJI的病例进行观察。分别予保留假体清创、一期翻修、二期翻修、膝关节融合等治疗, 术后随机分为6周、12周抗感染治疗(基础疗程为静脉用药1周), 发现进行为期6周的PJI抗感染治疗已足矣, 延长其疗程在一定程度上并不一定能提高疗效。对于已经形成窦道的患者也适用。国内研究对于保留假体清创术结合药敏、利福平、环丙沙星联合用药, 基于安全性考虑, 药物治疗选择6个月^[45]。Osmon等^[12]认为非葡萄球菌感染应感觉药敏使用敏感抗生素或应用较高生物利用度的口服抗生素4-6周。Keller等^[46]在4年时间内对89例PJI患者进行统计研究。Keller等^[46]发现口服抗生素治疗3个月可增加PJI治疗的成功率, 但延长至6个月, 并不增加治疗成功的可能性。此外, 他还认为治疗的成功率不仅取决于抗生素的使用时长, 还与感染有关的病原菌有直接的联系, 其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌以及革兰阴性菌的患者在手术后1年内都不太可能取得临床成功。Matthews等^[47]研究则是发现, 口服抗生素最终效果与使用时长无关, 口服抑制抗生素治疗往往只是推迟而非阻止感染的复发。通过一期翻修的非葡萄球菌感染的患者应根据药敏, 推荐静脉使用敏感抗生素或生物利用度较高的口服药4-6周。而目前PJI国际共识, 尚未就长期抗生素抑制性治疗的时间长度达成共识, 但多数专家认为其治疗应个体化, 且理想状态下应终身使用。2013年的美国感染协会PJI指南则是认为, 在葡萄球菌感染后通过一期翻修的患者, 推荐使用敏感抗生素联合利福平至术后2-6周, 而后使用利福平配合环丙沙星或左氧氟沙星口服, 总疗程应达到至少3个月。对于真菌性PJI目前用于全身治疗的药剂是口服或静脉内给药至少6周的唑类和两性霉素产品。

此外, Tornero等^[40]的研究则是发现对于早期PJI患者, 与失败有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。

3 小结 Conclusion

全髋关节置换和全膝关节置换术后PJI治疗过程中抗生素的使用管理涉及抗生素的选择、使用时机、应用时长和PJI感染的病原体种类、PJI治疗的方式、抗生素的应用方式等多方面的因素。正确的选择敏感抗生素有利于PJI的治疗, 抗生素的剂量、使用时长、使用时机及其给药方式对全髋和全膝关节置换PJI的治疗意义重

大。但目前PJI诊断和处理原则仍处于不断更新的阶段, 临床上不断面临着新的问题和挑战, 而抗生素的滥用更加剧了PJI诊断的困难性以及其治疗的复杂性。

目前大多数的研究只是说明某种抗生素的使用对PJI治疗的帮助, 抗生素可能的合适使用时机、使用时长, 全髋和全膝关节置换术后假体周围感染治疗的抗生素使用管理目前尚未能有统一的、可靠的、认可度最高的执行标准, 多为专家共识和专家经验。规范PJI治疗期间抗生素的使用管理, 不仅有利于PJI的治疗, 而且对临床降低细菌耐药性, 降低PJI复发都有重要意义。

综上所述, 目前急需进行相关的循证及临床随机对照试验研究, 为临床全髋和全膝关节置换术后假体周围感染治疗过程中抗生素的使用管理提供较高质量的循证医学证据支持, 进而为骨科医生的临床决策提供最佳外部证据。

作者贡献: 第一作者和通讯作者为研究设计者, 资料收集为全体作者, 第一作者成文, 通讯作者审校。

经费支持: 该文章接受了“国家中医药管理局中医药标准化项目(SATCM-2015-BZ115)、国家工信部和国家卫计委“骨科手术机器人应用中心”建设项目(2017MHDOSR1008)、广东省科技计划项目(2012B061700037)、广东省财政厅项目([2014]157号, [2018]8号)、广东省医学科学技术研究基金项目(A2017215)、广东省中医院中医药科学技术研究专项(YK2013B2N19, YN2015MS15)”的基金资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 文章无涉及伦理冲突的内容。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Schwab P, Lavand Homme P, Yombi JC, et al. Lower blood loss after unicompartmental than total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(12):3494-3500.
- [2] 石林, 刘丙根, 庞清江. 人工关节置换术后关节周围假体真菌感染研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2015, 15(2):184-187.
- [3] Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, et al. Hip arthroplasty. *Lancet.* 2012;380(9855):1768-1777.
- [4] 王俏杰, 张先龙. 人工髋关节置换术的现状与热点[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2015, 9(6):718-724.
- [5] 李涛, 翁习生. 抗生素骨水泥在人工关节置换术后感染中应用研究的系统性综述[J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22(20):1868-1874.
- [6] Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection.* 2009;37(6):478-496.

- [7] 张晓岗,曹力.人工全髋关节置换术后假体周围感染的处理[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(1):101-104.
- [8] 王常德,康鹏德,裴福兴,等.全关节置换术后假体周围感染诊断的研究进展[J].中国矫形外科杂志,2016,24(10):907-910.
- [9] Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, et al. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2018;35(10):923-934.
- [10] Trampuz A, Perka C, Borens O. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *DMW*. 2013;138(31/32):1571-1573.
- [11] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11):1450-1452.
- [12] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, 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):1-10.
- [13] 赵建宁,曾晓峰,王与荣,等.全髋关节置换术后感染的处理[J].医学研究生学报,2002,15(3):250-251.
- [14] Chang WH, Wang CH, Yang SY, et al. Rapid isolation and diagnosis of live bacteria from human joint fluids by using an integrated microfluidic system. *Lab Chip*. 2014;14(17):3376-3384.
- [15] Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-251.
- [16] Maradit KH, Schleck CD, Lewallen EA, et al. Diabetes mellitus and hyperglycemia and the risk of aseptic loosening in total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S251-S253.
- [17] Nielen JT, Emans PJ, Dagnelie PC, et al. Severity of diabetes mellitus and total hip or knee replacement: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3739.
- [18] Meding JB, Reddeman K, Keating ME, et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;(416):208-216.
- [19] Burnett RS, Kelly MA, Hanssen AD, et al. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;464:164-178.
- [20] 张宁,赵翔,周鑫叠,等.关节液与组织培养在髋膝关节置换术后感染诊断价值的Meta分析[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(1):72-76.
- [21] 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(5):351-355.
- [22] Chaudhary G, Lee JD. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(10):380.
- [23] 王东伟,郑大伟,翟晓慧,等.人工关节置换术后感染病原菌分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(19):4415-4417.
- [24] 高川渤,袁绍辉.人工关节置换术后感染病原菌谱的临床意义[J].中国骨与关节杂志,2015,4(4):319-323.
- [25] Tsai J, Sheng W, Lo W, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of prosthetic joint infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(2):198-204.
- [26] Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):947-956.
- [27] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-1654.
- [28] Mahmoud SS, Sukeik M, Alazzawi S, et al. Salvage procedures for management of prosthetic joint infection after hip and knee replacements. *Open Orthop J*. 2016;10:600-614.
- [29] 万永鲜,张忠杰,陈歌,等.关节置换术后假体周围感染早期诊断与治疗临床研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2015,30(10):1117-1118.
- [30] Wang KH, Yu SW, Iorio R, et al. Long term treatment results for deep infections of total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1623-1628.
- [31] Kim JH, Chun SK, Yoon YC, et al. Efficacy of debridement for early periprosthetic joint infection after hip arthroplasty. *Hip Pelvis*. 2014;26(4):227-234.
- [32] Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(4):885-914.
- [33] Vlahakis NE, Temesgen Z, Berbari EF, et al. Osteoarticular infection complicating enterococcal endocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(5):623-628.
- [34] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):471-478.
- [35] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-1654.
- [36] Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, 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(1):e1.
- [37] Zheng H, Barnett AG, Merollini K, et al. Control strategies to prevent total hip replacement-related infections: a systematic review and mixed treatment comparison. *BMJ Open*. 2014;4(3):e3978.
- [38] Saginur R, Stdenis M, Ferris W, et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):55-61.
- [39] Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69 Suppl 1:i37-i40.
- [40] Tornero E, Morata L, Martinez-Pastor JC, 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(5):1395-1401.
- [41] Bejon P, Berendt A, Atkins BL, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):569-575.
- [42] Lockhart PB, Garvin KL, Osmon DR, et al. The antibiotic prophylaxis guideline for prosthetic joints: trying to do the right thing. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(3):193-194.
- [43] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1113-1119.
- [44] Bernard L, Legout L, Zurcher-Pfund L, et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect*. 2010;61(2):125-132.
- [45] 唐鑫,汤瑞新,周焯,等.利福平联合用药结合保留假体清创术治疗人工关节初期感染[J].实用骨科杂志,2017,23(7):593-596.
- [46] Keller SC, Cosgrove SE, Higgins Y, et al. Role of suppressive oral antibiotics in orthopedic hardware infections for those not undergoing two-stage replacement surgery. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(4):w176.
- [47] Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ*. 2009;338:b1773.