

· 临床研究 ·

Ⅱ期翻修治疗凝固酶阴性葡萄球菌假体周围感染的临床观察

高志森, 周勇刚, 杜银桥, 朴尚, 孙菁阳, 彭亚文, 吴文明
(中国人民解放军总医院骨科, 北京 100853)

【摘要】 目的: 探讨Ⅱ期翻修治疗凝固酶阴性葡萄球菌假体周围感染失败的危险因素。方法: 回顾 2005 年 1 月至 2015 年 6 月就诊的 57 例因凝固酶阴性葡萄球菌造成的髌、膝关节假体周围感染而行Ⅱ期翻修患者, 平均年龄(61.3±11.9)岁。根据甲氧西林是否耐药分为甲氧西林敏感(MSCoN)组及甲氧西林耐药(MRCoN)组, 其中 MSCoN 组患者 25 例(9 膝 16 髌, 男 12 例, 女 13 例), MRCoN 组患者 32 例(11 膝 21 髌, 男 14 例, 女 18 例); 随访至少 2 年, 比较两组炎症指标、窦道发生率和症状持续时间, 以及Ⅱ期翻修治疗后再感染或持续感染率。结果: MSCoN 组和 MRCoN 组分别经过(81.7±38.3)个月及(65.9±33.8)个月的随访, 各治疗成功 23 例和 27 例, 两组差异无统计学意义($P=0.643$)。既往有手术史患者比无手术史患者失败的可能性高 4.04 倍[$OR=4.04, 95\%CI(0.62, 26.5)$]。既往有窦道的患者比无窦道的患者失败的可能性高 4.26 倍[$OR=4.26, 95\%CI(0.7, 25.9)$]。结论: 在治疗甲氧西林耐药与敏感的凝固酶阴性葡萄球菌引起的假体周围感染方面, Ⅱ期翻修能取得良好的效果。甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌引起的假体周围感染并非Ⅱ期翻修治疗失败的危险因素, 窦道及既往手术史可能是Ⅱ期翻修治疗失败的原因。

【关键词】 假体周围感染; 甲氧西林耐药性; 凝固酶阴性葡萄球菌; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.008

Clinical observation on the treatment of periprosthetic infection of coagulase-negative staphylococci by two-stage revision GAO Zhi-sen, ZHOU Yong-gang, DU Yin-qiao, PIAO Shang, SUN Jing-yang, PENG Ya-wen, and WU Wen-ming. Department of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRACT Objective: To investigate the risk factors for the failure in treating periprosthetic infection of coagulase-negative staphylococci by two-stage revision. **Methods:** From January 2005 to June 2015, 57 patients with periprosthetic hip and knee joint infection of coagulase-negative staphylococcus by two-stage revision were retrospectively reviewed with an average age of (61.3±11.9) years old. According to the drug resistance of methicillin, the patients were divided into methicillin sensitive group (MSCoN) and methicillin resistance (MRCoN) group, 25 cases in MSCoN group (9 knees and 16 hips) included 12 males and 13 females, 32 cases in MRCoN group (11 knees and 21 hips) included 14 males and 18 females. Follow-up for at least 2 years, the inflammatory markers, incidence rate of sinus and the duration of the symptoms, reinfection or persistent infection rate after two-stage revision were compared between two groups. **Results:** MSCoN group and MRCoN group were followed up (81.7±38.3) months and (65.9±33.8) months, respectively; 23 cases and 27 cases were successfully treated; there was no significant difference between two groups ($P=0.643$). The patients who had surgery history were 4.04 times higher of failure than the patients without a history of surgery [$OR=4.04, 95\%CI(0.62, 26.5)$]. Patients who had sinus were 4.26 times higher of failure than the patients without sinus [$OR=4.26, 95\%CI(0.7, 25.9)$]. **Conclusion:** Two-stage revision is an effective procedure in treating patients infected by MSCoN and MRCoN. There is no significant difference of treatment failure rate between MSCoN and MRCoN group by two-stage revision. Surgery history and sinus maybe the risk factors of treatment failure, while methicillin-resistance is not.

KEYWORDS Periprosthetic joint infections; Methicillin resistance; Coagulase-negative staphylococci; Risk factors

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(2):135-140 www.zggszz.com

假体周围感染(periprosthetic joint infection)是髌、膝关节置换术后严重的并发症, 据文献报道, 感染是膝关节置换术后首要并发症, 发生率 1%~4%,

是髌关节失败翻修的第 3 大原因^[1]。葡萄球菌是假体周围感染的主要致病菌, 其中凝固酶阴性葡萄球菌最常见, 发生率 30%~54%, 其次是金黄色葡萄球菌, 发生率为 12%~31%^[2-3]。治疗假体周围感染的方法较多, 包括长期抗生素压制、清创更换部分组件、I 期翻修、II 期翻修, 对于感染较难控制的, 甚至采

通讯作者: 周勇刚 E-mail: Zhouyg@263.net

Corresponding author: ZHOU Yong-gang E-mail: Zhouyg@263.net

取旷置、截肢等措施。各种方法的感染控制率也有较大差异,应用条件也各不相同。其中Ⅱ期翻修因其广泛的适应证及较高的感染控制率,被认为是治疗假体周围感染的金标准^[4]。耐甲氧西林葡萄球菌感染是假体周围感染治疗失败的危险因素,Volin 等^[5]及 Kilgus 等^[6]报道的耐药菌引起的髌关节假体周围慢性感染,感染控制率仅有 48%~89%,Parvizi 等^[7]和 Mittal 等^[8]报道耐药菌引起的膝关节假体周围感染,治疗成功率也仅 60%~74%。本文通过回顾 2005 年 1 月至 2015 年 6 月于解放军总医院就诊的因凝固酶阴性葡萄球菌造成的假体周围感染而行Ⅱ期翻修的患者,旨在比较甲氧西林敏感(MSCoN)与甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoN)感染的临床特点,及Ⅱ期翻修治疗甲氧西林敏感与甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌感染的成功率,同时对Ⅱ期翻修治疗凝固酶阴性葡萄球菌感染失败的危险因素进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组

本文回顾了 2005 年 1 月至 2015 年 6 月于我院就诊的髌、膝关节翻修患者,其中 143 髌和 103 膝关节因感染行Ⅱ期翻修手术,按照严格的诊断及纳入、排除标准,纳入 64 例凝固酶阴性葡萄球菌感染患者,5 例失访,2 例死亡,最终入选 57 例凝固酶阴性葡萄球菌,其中男 26 例,女 31 例,年龄(61.3±11.9)岁。根据甲氧西林是否耐药,分为甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌组(MSCoN 组)与甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌组(MRCoN 组)。MSCoN 组患者 25 例(9 膝 16 髌),年龄(59.4±11.8)岁,随访(81.7±38.3)个月。MRCoN 组患者 32 例(11 膝 21 髌),年龄(62.8±12.1)岁,随访(65.9±33.8)个月。两组患者在年龄、性别及感染部位之间差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

1.2 诊断、入选及排除标准

假体周围感染诊断标准(2013 年 MSIS 诊断标准)^[9]:(1)与假体相通的窦道。(2)假体周围 2 份组织或关节液培养出同一细菌。(3)以下 6 个标本中存在 4 个:①血沉(ESR)及 C-反应蛋白(CRP)升高(ESR>30 mm/h;CRP>10 mg/L);②关节液白细胞计数升高(>3 000);③关节液中性粒细胞比例增加(>65%);④关节周围有脓液;⑤只有 1 份假体周围组织或关节液培养出细菌;⑥术中冰冻,每高倍镜视野下>5 个中性粒细胞(放大率 400 倍)。纳入标准:(1)符合 MSIS 诊断标准,且至少 2 次培养均为凝固酶阴性葡萄球菌患者。(2)细菌有明确药敏检测结果。(3)随访时间至少 2 年以上。(4)手术方式为Ⅱ期

翻修患者。排除标准:(1)培养细菌为非凝固酶阴性葡萄球菌患者。(2)培养虽为凝固酶阴性葡萄球菌,但无药敏检测患者。(3)随访时间<2 年、失访,或截止随访日期,死亡患者。(4)手术方式为清创保留假体更换衬垫、Ⅰ期翻修、融合和截肢。

1.3 治疗方法

所有患者采用Ⅱ期翻修手术方式进行治疗。患者在Ⅰ期切除假体之前,停止抗生素应用至少 2 周,然后进行关节穿刺,穿刺液分为 3 份,分别送需氧和厌氧菌培养(必要时延迟培养 14~21 d),以及关节液白细胞计数及分类。Ⅰ期手术取出所有假体及骨水泥,彻底清创,取 3~5 块可疑组织及关节周围脓液,送组织及关节液细菌培养,包括术中冰冻切片。双氧水及碘伏至少 3 次浸泡,更换无菌巾单,术者及助手更换手术衣。占位器制作按照每 40 g Palacos G(贺利氏)骨水泥中加入 6 g 万古霉素以及 1 g 美罗培南比例进行制作,占位器抗生素浓度最多不超过 20%。占位器间隔期,静脉联合应用万古霉素 1 g,每天 2 次;左氧氟沙星注射液 0.4 g,每天 1 次,疗程 6 周。停止静脉应用抗生素后改口服左氧氟沙星片 0.4 g,每天 1 次,疗程 6 周。全程 12 周均口服利福平,0.45 g,每天 1 次。用药期间每 2 周检测肝功及肾功、血沉、CRP 等生化及炎症指标。

待 ESR 及 CRP 恢复正常或者呈下降趋势时,择期行Ⅱ期手术。取出骨水泥占位器,取占位器周围 3~5 块可疑感染组织及关节液,分别送细菌培养及术中冰冻检查。根据术前炎症指标及术中冰冻情况,由术者决定是否行占位器再植入或假体植入。假体植入术后,静脉联合应用万古霉素 1 g,每天 2 次;左氧氟沙星注射液 0.4 g,每天 1 次,疗程 4 周。停止静脉应用抗生素后改口服左氧氟沙星片 0.4 g,每天 1 次,疗程 8 周。全程 12 周均口服利福平,0.45 g,每天 1 次。

1.4 观察项目与方法

查询患者病历,记录 ESR、CRP、术中冰冻等实验室检查,窦道、假体年龄、症状持续时间等临床表现,比较 MRCoN 与 MSCoN 两组临床表现之间的差异;记录手术史、感染史、类风湿等既往病史,糖尿病、心脏病、美国麻醉医师协会(ASA)评分、McPherson 等^[10]分级合并症,以分析治疗失败的危险因素。通过术后 2 年以上随访,记录占位器放置时间,持续感染或再感染的发生率。

1.5 疗效评价方法

Ⅱ期翻修成功定义为术后 2 年随访,患者无感染症状(无痛、水肿、红疹、发热、切口流脓),ESR 及 CRP 正常,无须再次手术(包括保留假体清创以及再

次切除假体)^[9]。失败定义为:(1)旷置;(2)截肢;(3)感染持续或复发;(4)关节融合;(5)2 次及 2 次以上更换占位器。通过术后 2 年随访,记录 II 期翻修治疗 MRCoN 与 MSCoN 组失败率,以及占位器脱位、断裂、松动、假体周围骨折等并发症。

1.6 统计学处理

运用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学处理,两组间 BMI、ESR、CRP、症状持续时间、假体年龄、潜伏期、随访时间等计量资料采用 *t* 检验比较,采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法对两组间性别、窦道发生率、感染部位、手术史、糖尿病、心脏病、类风湿病史、失败率等计数资料进行比较,分别采用单因素及多因素 Logistic 回归,分析治疗失败的危险因素。所有统计学检验采用双侧 95% 的显著性水平,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及特点

MSCoN 患者 CRP、ESR 及术中冰冻与 MRCoN 组无差异,但较正常值均明显升高。在窦道发生率及症状持续时间,两组之间差异无统计学意义。本组患者的窦道发生率相对较低,约 21.1%(12/57)。两组患者的假体使用年限及症状潜伏期差异无统计学意义。MSCoN 组与 MRCoN 组分别有 32%(8/25)和 34.4%(11/32)的患者既往有手术史,两种细菌混合感染的发生率相对较高,分别为 20%(5/25)和 18.8%(6/32)。局部肢体状况,MRCoN 组 46.9% 患者有 >1 个危险因素, MSCoN 组 24% 患者有 >1 个危险因素($P=0.076$)。宿主的危险因素方面,两组患者均有 32% 患者有 1~2 个危险因子(表 1)。

2.2 细菌培养结果

MSCoN 患者有 5 例混合感染,20 例单一细菌感染。其中单一细菌感染中最常见的是凝固酶阴性葡萄球菌(13 例,65%)和表皮葡萄球菌(5 例,25%),另外各有 1 例溶血葡萄球菌和头状葡萄球菌。混合感染主要以凝固酶阴性葡萄球菌混合其他细菌感染为主,分别有 2 例混合铜绿假单胞菌,1 例粪肠球菌,1 例中间链球菌,1 例革兰阳性杆菌。

MRCoN 患者共有 6 例混合感染,26 例单一细菌感染。其中单一细菌感染中最常见的是凝固酶阴性葡萄球菌(17 例,65.4%)和表皮葡萄球菌(9 例,34.6%),未发现其他凝固酶阴性葡萄球菌。混合感染主要以表皮葡萄球菌混合其他细菌感染为主,分别有 2 例混合人葡萄球菌,1 例铜绿假单胞菌,1 例肠膜明串珠菌乳脂亚种,1 例大肠埃希菌同时合并热带念珠菌感染。另外 1 例混合感染是凝固酶阴性葡萄球菌合并大肠埃希菌混合感染(表 2)。

表 1 两组凝固酶阴性葡萄球菌假体周围感染的临床特点
Tab.1 Clinical characteristics of periprosthetic infection of coagulase-negative staphylococci of two groups

项目	MSCoN 组 (n=25)	MRCoN 组 (n=32)	检验值	P 值
基本信息				
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.4±11.8	62.8±12.1	$t=-1.073$	0.288
性别 (例)	12/13	14/18	$\chi^2=0.102$	0.749
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.3±3.5	24.9±3.2	$t=1.567$	0.123
实验室检查				
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	6.2±15.6a	1.96±16b	$t=1.227$	0.234
ESR ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	33.8±16c	36.1±23.1d	$t=-0.388$	0.700
术中冰冻(例)				
<10/HPF	8	12	$\chi^2=0.168$	0.666
>10/HPF	17	20		
临床表现				
窦道(例)	5	7	$\chi^2=0.03$	0.863
假体年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	57.2±65.1	37.9±37.7	$t=1.405$	0.166
潜伏期 ($\bar{x} \pm s$, 月)	41.3±61.7	22.6±28.5	$t=1.399$	0.171
症状持续时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	15.9±18.9	15.2±15.4	$t=0.136$	0.892
既往史				
手术史(例)	8	11	$\chi^2=0.036$	0.85
血源性感染史(例)	2	0	—	0.188
类风湿性关节炎(例)	2	0	—	0.188
感染部位(膝)(例)	9	14	$\chi^2=0.35$	0.554
混合感染(例)	5	6	$\chi^2=0.00$	1.000
合并症				
糖尿病(例)	2	9	$\chi^2=2.472$	0.116
高血压/心脏病(例)	3	10	$\chi^2=2.954$	0.086
ASA 评分 >2(例)	8	7	$\chi^2=0.742$	0.389
McPherson 分级(例)				
宿主(B)(例)	8/25	10/32	$\chi^2=0.004$	0.952
肢体(2)(例)	6/25	15/32	$\chi^2=3.156$	0.076

注:假体年龄:初次置换到假体取出时间。潜伏期:初次置换到症状出现时间。症状持续时间:症状出现到假体摘除时间

Note: Prosthesis age, duration from primary arthroplasty to primary prosthesis removal. Incubation period, duration from primary total joint arthroplasty to the infection symptom appeared. Symptom duration, duration from infection symptom appeared to primary prosthesis removal

2.3 治疗效果

MSCoN 组患者和 MRCoN 组患者在分别经过 (20.3±12.1) 周及 (22.8±13.1) 周的占位器间隔期后,复查 CRP 及 ESR 均降至正常范围;分别有 20 例及 31 例患者术中冰冻降至正常范围;通过 (81.7±38.3) 个月及 (65.9±33.8) 个月的随访, MSCoN 组治疗成功 23 例, MRCoN 组治疗成功 27 例, 两组之间差异无统计学意义($P=0.643$)。见表 3。

表 2 两组凝固酶阴性葡萄球菌假体周围感染患者感染细菌类型(例)

Tab.2 Infective bacteria type of periprosthetic infection of coagulase-negative staphylococci of two groups(case)

感染细菌类型	MSCoN 组 (n=25)	MRCoN 组 (n=32)
单一细菌感染	20	26
凝固酶阴性葡萄球菌	13	17
表皮葡萄球菌	5	9
溶血葡萄球菌	1	
头状葡萄球菌	1	
混合细菌感染	5	6
表皮葡萄球菌*		5
人葡萄球菌		2
大肠埃希菌		1a
铜绿假单胞菌		1
肠膜明串珠菌乳脂亚种		1
凝固酶阴性葡萄球菌*	5	1
铜绿假单胞菌	2	
粪肠球菌	1	
大肠埃希菌		1
中间链球菌	1	
革兰阳性杆菌	1	

注:a 指该患者同时混合感染热带念珠菌

Note:a refers the patient was infected with candida tropicalis simultaneously

2.4 失败的危险因素分析

通过单因素危险因素分析发现,治疗失败的患者中 5 例有手术史,治疗成功的患者中 14 例有手术史(71.4% VS 28.0%, $P=0.064$)。失败者的窦道发生率较成功者高(57.1% VS 16.0%, $P=0.045$)。将手术史及合并窦道纳入 Logistic 回归分析发现,既往有手术史的患者比无手术史患者的失败可能性高 4.04 倍 [95%CI(0.62,26.5)]。既往有窦道的患者比无窦道的患者失败的可能性高 4.26 倍 [95%CI(0.7,25.9)](表 4)。

3 讨论

3.1 II 期翻修治疗 MRCoN 与 MSCoN 引起的假体周围感染结果无统计学差异

尽管 II 期翻修是控制关节假体周围感染有效的手术方式,耐药菌引起的感染造成了该治疗方案效率的降低。最近一些研究报道了一些因耐药菌引起的假体周围感染有争议的结果^[5-6,8,11]。Volin 等^[5]报道了 9 个髌、膝因耐药菌引起的假体周围感染,失败率 11.1%,敏感菌的失败率仅为 5.4%,认为抗生素是否耐药并不影响治疗的成功率。Kilgus 等^[6]研究了 19 例髌关节假体周围感染的患者,认为耐药菌与敏

表 3 II 期翻修治疗两组假体周围感染的治疗结果

Tab.3 Treatment outcome of periprosthetic infection of coagulase-negative staphylococci by two-stage revision of two groups

项目	MSCoN 组 (n=25)	MRCoN 组 (n=32)	检验值	P 值
假体切除至再植入时间($\bar{x}\pm s$,周)	20.3±12.1	22.8±13.1	$t=-0.733$	0.467
实验室检查(II 期)				
CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.72±0.92	0.6±0.52	$t=0.572$	0.571
ESR($\bar{x}\pm s$,mm/h)	11.7±9.6	12.3±11.4	$t=-0.164$	0.871
术中冰冻(例)				
<5/HPF	20	31	$\chi^2=2.641$	0.104
>5/HPF	5	1		
占位器并发症(例)	2	1	$\chi^2=0.048$	0.826
随访时间($\bar{x}\pm s$,月)	81.7±38.3	65.9±33.8	$t=1.654$	0.104
成功率(%)	92.0(23/25)	84.4(27/32)	$\chi^2=0.215$	0.643

感菌之间无差异,但是当对比 16 例膝关节假体周围感染的患者时,耐药菌治疗的失败率增高。然而, Mittal 等^[8]和 Salgado 等^[11]研究表明,因 MRSA 和 MRSE 引起的假体周围感染,治疗失败率更高。笔者研究发现,II 期翻修治疗 MRCoN 的失败率 15.5%,而 MSCoN 的失败率仅有 8%左右,虽然耐药菌引起的假体周围感染治愈率较甲氧西林敏感菌略低,但是无统计学差异。II 期翻修有 2 次彻底清创的机会,且每次清创后我们中心分别静脉给予 6 周及 4 周的万古霉素,不管是甲氧西林耐药还是敏感,对万古霉素均较敏感,使得不同性质的细菌,在同一标准治疗疗程下,均能取得良好的翻修效果。因此,II 期翻修治疗甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌与甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌,两者之间无差别。

3.2 窦道及既往手术史是治疗失败的危险因素

影响 II 期翻修失败的危险因素很多。Joulie 等^[12]发现水泥固定、膝关节置换、多细菌感染的患者失败率更高。Parvizi 等^[7]研究认为,较高的 BMI、假体周围脓液积聚、合并心脏病等因素是失败的高危因素。Salgado 等^[11]的研究结果表明,当耐药菌与非耐药菌进行对比时,合并糖尿病、肥胖等合并症并非失败的危险因素。但是 Salgado 研究认为,耐药菌感染比非耐药菌感染治疗失败的风险高 9.2 倍。通过单因素分析,笔者认为存在窦道及既往手术史可能与治疗失败有关,多因素分析并未明确的发现该因素与治疗失败之间存在明确的联系,但窦道及既往手术史的存在使得失败的风险分别增高了 4.26 及 4.04 倍。Hirakawa 等^[13]研究也认为既往多次手术史的患者,治疗成功率也明显降低。这可能与窦道的存在往往

表 4 治疗失败的单因素及多因素 Logistic 回归分析
Tab.4 Univariate and multiple Logistic regression analysis of risk factors of treatment failure

变量	成功(n=50)	失败(n=7)	单因素分析 P 值	Logistic 回归分析	
				OR (95%CI)	P 值
人口学特征				—	
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	61.7±11.5	58.4±15.3	0.504	—	N/S
男性患者(例)	24(24/26)	2(2/7)	0.574	—	N/S
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.5±3.4	25.9±2.8	0.769	—	N/S
类风湿性关节炎(例)	2(2/50)	0	1.000	—	N/S
甲氧西林耐药(例)	27(27/50)	5(5/7)	0.643	—	N/S
假体年龄($\bar{x}\pm s$, 月)	43.5±51.9	67.2±49.7	0.260	—	N/S
潜伏期($\bar{x}\pm s$, 月)	28.8±47.5	44.7±39.8	0.402	—	N/S
症状持续时间($\bar{x}\pm s$, 月)	14.6±16.9	22.4±15.5	0.254	—	N/S
占位器间隔($\bar{x}\pm s$, 周)	20.6±11.9	26.6±16.0	0.242	—	N/S
手术史(例)	14(14/26)	5(5/7)	0.064	4.04(0.62–26.5)	0.145
血源性感染史(例)	2(2/50)	0	1.000	—	N/S
混合感染(例)	8(8/50)	3(3/7)	0.240	—	N/S
实验室检查(Ⅱ期)					
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.59±0.62	1.16±1.15	0.112	—	N/S
ESR($\bar{x}\pm s$, mm/h)	11.8±10.4	14.0±13.7	0.669	—	N/S
窦道(例)	8(8/50)	4(4/7)	0.045	4.26(0.7–25.9)	0.115
合并症(例)				—	
糖尿病	11(11/50)	0	0.384	—	N/S
高血压/心脏病	11(11/50)	2(2/7)	1.00	—	N/S
ASA 评分>2(例)	14(14/50)	1(1/7)	0.754	—	N/S
McPherson 分级(例)					
宿主(B 级)	18(18/50)	0	0.138	—	N/S
肢体(2 级)	17(17/50)	4(4/7)	0.441	—	N/S

合并混合感染有关，造成抗生素的使用范围未覆盖潜在存在的细菌。多次手术史使得局部组织瘢痕化，血供变差，局部药物浓度降低，抗菌效用减弱。同时，通过分析，笔者认为细菌耐药并非Ⅱ期翻修治疗凝固酶阴性葡萄球菌引起的假体周围感染的危险因素。

3.3 占位器抗生素种类、剂量以及Ⅱ期翻修手术时机的选择

关于Ⅱ期手术时机选择，Vielgut 等^[14]研究认为，4~11 周的占位器间隔期是行二次手术的最佳时机，在该阶段进行Ⅱ期翻修的患者，成功率高达 90%。George 等^[15]研究发现，再次植入时，MSIS 标准阳性是后续失败的危险因素，同时该研究推荐冷冻切片和 MSIS 诊断标准作为二次手术时机选择的标准。董伊隆等^[16]研究认为术后定期复查 ESR 和 CRP，待结果正常后再Ⅱ期行人工髋关节翻修术。笔者研究认为，当 ESR 及 CRP 降至正常，且术中冰冻切片<5/HPF，感染的控制率较高。占位器间隔时间延长至 20~22 周，并未明显降低 MRCoN 组与 MSCoN 组

患者的感染控制率。ESR 及 CRP 是临床上常用的反应炎症状态的指标，灵敏度及特异度均较高，Ⅱ期假体植入前停用抗生素 2 周后检测该指标，能有效的判断感染控制情况。然而，ESR 及 CRP 仍高于正常值，并非Ⅱ期手术的绝对禁忌证，笔者研究中也Ⅱ期翻修手术前炎症指标高于正常的患者，根据术中冰冻进一步判断，如果术中冰冻<5/HPF，则行Ⅱ期翻修，如果冰冻>5/HPF，则需考虑再次占位器植入。

占位器抗生素的选择，Bertazzoni Minelli 等^[17]研究表明庆大霉素和万古霉素从占位器中释放，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)菌株具有强烈的抑制作用。笔者研究发现，约 19.3%患者是混合感染，部分患者混各感染如大肠埃希菌等革兰氏阴性菌，在占位器中同时混合美罗培南，以增加抗菌谱范围。17.5%抗生素浓度并不影响占位器机械强度，仅 3 例发生占位器并发症，其中 2 例脱位，1 例占位器断裂，均低于本中心报道的 10.5%断裂率与 3.8%脱位率^[18]，这可能与该

研究中包含有膝关节Ⅱ期翻修有关。膝关节占位器相对于髋关节占位器,接触面积大,应力相对分散,而髋关节占位器颈处应力相对较高,断裂率相对较高。同时髋关节占位器安放需要同时考虑角度问题,安全区范围之外的占位器,往往脱位率也较高。

3.4 研究的局限性

本研究存在一定的局限性。首先,该研究样本量较小,降低了单因素及多因素危险因素分析的统计学效能。其次,该研究属于回顾性研究,数据搜集过程中可能存在选择偏倚及回忆偏倚。另外,虽然该研究属于单中心研究,但是多个手术医生,对抗生素的使用原则及Ⅱ期手术时机的选择存在差异,可能是导致Ⅱ期翻修失败的原因。即使这样,笔者仍然认为本研究对临床治疗有一定的作用。

在治疗甲氧西林耐药与敏感的凝固酶阴性葡萄球菌引起的假体周围感染方面,Ⅱ期翻修能取得良好的效果。甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌引起的假体周围感染并非Ⅱ期翻修治疗失败的危险因素,窦道及既往手术史可能是Ⅱ期翻修治疗失败的原因。

参考文献

- [1] Lauder Milch DJ, Fedorka CJ, Heyl A, et al. Outcomes of revision total knee arthroplasty after methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(8): 2067-2073.
- [2] Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, et al. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States[J]. *J Knee Surg*, 2014, 27(5): 399-406.
- [3] Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(6): 653-658.
- [4] Ibrahim MS, Raja S, Khan MA, et al. A multidisciplinary team approach to two-stage revision for the infected hip replacement: a minimum five-year follow-up study[J]. *Bone Joint J*, 2014, 96B(10): 1312-1318.
- [5] Volin SJ, Hinrichs SH, Garvin KL. Two-stage reimplantation of total joint infections: a comparison of resistant and non-resistant organisms[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, (427): 94-100.
- [6] Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (404): 116-124.
- [7] Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, et al. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2009, 467(7): 1732-1739.
- [8] Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, et al. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(6): 1227-1231.
- [9] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection[J]. *Bone Joint J*, 2013, 95B: 1450-1452.
- [10] McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, et al. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, (403): 8-15.
- [11] Salgado CD, Dash S, Cantey JR, et al. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 461: 48-53.
- [12] Joulie D, Girard J, Mares O, et al. Factors governing the healing of *Staphylococcus aureus* infections following hip and knee prosthesis implantation: a retrospective study of 95 patients[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2011, 97(7): 685-692.
- [13] Hirakawa K, Stulberg BN, Wilde AH, et al. Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 1998, 13(1): 22-28.
- [14] Vielgut I, Sadoghi P, Wolf M, 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[J]. *Int Orthop*, 2015, 39(9): 1731-1736.
- [15] George J, Kwiecien G, Klika AK, et al. Are frozen sections and MSIS criteria reliable at the time of reimplantation of two-stage revision arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2016, 474(4): 1619-1626.
- [16] 董伊隆, 杨国敬, 林瑞新. 人工髋关节置换术后感染的Ⅱ期翻修手术治疗[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(3): 194-196.
DONG YL, YANG GL, LIN RX. Clinical study on second-stage revision in the postoperative infection after total hip replacement[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(3): 194-196. Chinese with abstract in English.
- [17] Bertazzoni Minelli E, Benini A, Samaila E, et al. Antimicrobial activity of gentamicin and vancomycin combination in joint fluids after antibiotic-loaded cement spacer implantation in two-stage revision surgery[J]. *J Chemother*, 2015, 27(1): 17-24.
- [18] 杜银桥, 周勇刚, 郝立波, 等. 术中自制抗生素骨水泥占位器在治疗髋关节置换术后感染的并发症研究[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(5): 436-440.
DU YQ, ZHOU YG, HAO LB, et al. Mechanical complications with self made, antibiotic loaded cement articulating spacers in the treatment of the infected hip replacement[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(5): 436-440. Chinese with abstract in English.

(收稿日期: 2017-10-20 本文编辑: 王玉蔓)