

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233180

· 综述 ·

金黄色葡萄球菌去定植在预防骨与关节手术感染的作用分析

杜欣瑞¹, 王俊瑞², 周迪¹, 左媛^{1,2}

(1. 内蒙古医科大学第二附属医院检验科, 内蒙古自治区 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学附属医院检验科, 内蒙古自治区 呼和浩特 010000)

[摘要] 金黄色葡萄球菌是引起骨与关节感染的常见病原体之一, 可通过分泌毒素、生物膜形成等多种方式致病。由于金黄色葡萄球菌可在宿主鼻腔及其他部位长期定植, 显著增加住院患者骨与关节感染风险。去定植已被证实可降低住院患者金黄色葡萄球菌骨与关节感染的发生率, 既往常用的去定植药物(如莫匹罗星等)效果好, 但由于诱导耐药、过敏反应等原因, 临床上需要不断研发其他新型替代药物。本文将从金黄色葡萄球菌致病机制、定植, 以及骨与关节感染的相关性等方面进行综述, 旨在为金黄色葡萄球菌骨与关节感染的预防与治疗提供参考依据。

[关键词] 金黄色葡萄球菌; 骨与关节感染; 毒素; 生物膜; 去定植

[中图分类号] R378.1⁺1 R687.4

The role of decolonization in the prevention of *Staphylococcus aureus* bone and joint surgical infection

DU Xin-rui¹, WANG Jun-rui², ZHOU Di¹, ZUO Yuan^{1,2} (1. Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China)

[Abstract] *Staphylococcus aureus* (SA) is one of the common pathogens that can cause bone and joint infection through secreting toxins, biofilm formation and other ways. Because SA can colonize in the nasal cavity and other sites of the host for a long time, it significantly increases the risk of bone and joint infection in hospitalized patients. Decolonization treatment is proved to decrease the incidence of SA bone and joint infection of hospitalized patients. Although classic decolonization drugs (such as mupirocin) show good efficacy, there is an increasing demand for developing other new alternative medicine in clinical treatment due to drug resistance, allergic reaction and other causes. In this paper, the pathogenic mechanism of SA, the correlation between colonization as well as bone and joint infection, etc. are reviewed, so as to provide reference and evidence for the prevention and treatment of bone and joint infection caused by SA.

[Key words] *Staphylococcus aureus*; bone and joint infection; toxin; biofilm; decolonization

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)是一种革兰阳性球菌, 为引起医疗机构相关感染和社区获得感染的常见病原体之一, 其菌体成分及分泌的多种毒素参与致病。SA 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus, MRSA)感染不仅对人类健康造成巨大危害, 也显著增加感染的治疗费用^[1-2]。SA 除可引起皮肤软组织感染、败血症、肺部感染等以外^[3-5], 也是骨与关节感染(bone and joint infection, BJI)最常见的致病菌, SA 所致 BJI 比率高达 75%^[6]。SA 可通过黏

[收稿日期] 2022-07-29

[基金项目] 内蒙古医科大学项目(YKD2022MS036)

[作者简介] 杜欣瑞(1998-), 女(汉族), 宁夏回族自治区平罗县人, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学研究。

[通信作者] 左媛 E-mail: 2574893233@qq.com

附、定植、侵入宿主细胞等多种机制致病,并在局部增殖和释放毒素,导致急性及慢性迁延性感染^[6-7]。SA 在医疗器械(如导管及假肢)中的繁殖能力极强,可通过形成生物膜方式长期存在并可释放游离菌体进一步引发强烈的炎症反应及骨损伤^[8-9]。SA 可分为甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(MSSA)及 MR-SA,MRSA 对多种常见抗菌药物呈现耐药性,MR-SA 感染已成为医疗机构和卫生保健机构面临的重要难题。本文将对 SA 主要致病机制、SA 定植与 BJI 相关性、不同去定植方案对 SA 所致 BJI 影响等内容进行综述,为 SA 所致 BJI 的防控提供参考依据。

1 SA 致病机制

1.1 毒素分泌机制 分泌毒素是 SA 的主要致病机制之一。SA 可分泌穿孔毒素、表皮剥脱毒素、超抗原等多种毒素^[10]。穿孔毒素包括溶血素、白细胞毒素等,可在低浓度下裂解细胞并显著影响疾病进展^[11]。临床上 95% 的 SA 菌株可分泌 α -溶血素(Hemolysin- α , Hla)^[12],Hla 可介导上皮细胞、内皮细胞、T 细胞等多种细胞损伤^[12]。白细胞毒素是一种双组分穿孔毒素,主要裂解白细胞。目前已从与人类感染相关的 SA 菌株中分离到 LukAB、LukED、杀白细胞素和 γ -溶血素等四种白细胞毒素^[13]。Scherr 等^[14]应用小鼠骨科植入物生物膜感染模型分析,发现 Hla 和 LukAB 是 SA 生物膜形成的关键因子,同时 Hla 和 LukAB 可在诱导巨噬细胞功能损伤和生物膜形成过程中发挥协同作用。

此外,除以游离形态致病外,SA 也可通过分泌含有穿孔毒素、超抗原等多种毒素在内的细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)引发细胞溶解和炎症反应^[15]。Zaborowska 等^[16]发现从骨髓炎伤口分离的 SA 具有释放 EVs 的能力,EVs 可作用于人类单核细胞系发挥免疫调节和毒性作用。同时,EVs 也可内化入细胞,调节 IL-1 β 、IL-18、NLRP3 炎性小体等多种炎性因子活性,进一步加重炎症反应^[15]。可通过对 EVs 进一步深入研究探索 SA 毒素致病机制。

1.2 生物膜形成机制 生物膜形成是 SA 的另一个重要致病机制。生物膜是指由细菌分泌的胞外基质相互黏连所形成的膜状细菌群落,其作为一种受保护的细菌生长模式,降低宿主免疫反应,增强抗菌药物的耐药性^[17]。生物膜形成被认为是导致包括 BJI 在内的许多慢性及复发感染的重要机制,也是

导致非骨性愈合的重要因素^[17]。Jeans 等^[18]利用透射电镜观察 SA 定植的胫骨细胞和股骨细胞,发现在活的皮质骨骨小管和骨细胞陷窝内 SA 可成单链状或变成杆状从而形成生物膜。生物膜的结构和组成取决于骨环境参数。研究^[19]发现,氧含量、氨基酸量,以及某些元素如镁等对细菌生物膜形成有不同程度影响。清除生物膜是治疗慢性及复发感染的有效方法。既往研究^[8]显示,单用糖肽类抗生素万古霉素或联合利福平、利奈唑胺等是消除或抑制 SA 生物膜的经典手段。但是,由于抗菌药物耐药性导致的全球卫生健康危机,临床急需开发新型替代疗法清除生物膜。

2 SA 定植流行病学

鼻腔是人体干性环境到湿性环境的过渡区域,是 SA 最常定植的部位^[20]。人群中 15%~32% 存在鼻腔内 MSSA 定植,1%~3% 存在鼻腔内 MRSA 定植^[21]。此外,在腋窝、腹股沟、胃肠道等部位也存在少量 SA 定植^[20]。Tsang 等^[22]从 273 例接受关节置换手术的骨科患者中采集鼻拭子进行 SA 检测,发现 MSSA 鼻腔定植率为 22.4%~35.6%。Skråmm 等^[23]对骨科手术患者进行术前鼻腔 SA 定植筛查,并通过鼻腔筛查定植菌株与发生感染的伤口分离菌株进行同源性分析,研究发现定植菌株与伤口分离菌株具有高度同源性,提示骨科感染的发生与鼻腔定植 SA 密切相关。另有多项研究^[24-26]表明,SA 是导致骨科感染最常见的病原体之一。秦立友等^[24]分析骨外科就诊的 231 例患者,发生感染的 85 例患者中 SA 比率最高,占比 28.24%。Muñoz-Egea 等^[25]对某院感染性关节炎患者伤口分泌物进行培养,发现 SA 是感染性关节炎最常见的病原菌,占培养总数的 58.54%。Morgenstern 等^[26]为探究不同地区 BJI 患者的病原体感染与宿主免疫强度的地区差异,建立骨与关节 SA 感染的国际多中心生物样本库,对收集的 292 例不同地区 BJI 患者的临床数据及病原体进行分析,发现 28.4% 感染患者可检测到 MRSA 定植,其中北美地区患者比例最高,亚洲患者比例次之,欧洲地区比例最低。法国卫生部建立的 BJI 多中心参考网络数据表明,2014—2019 年法国平均每年新增 BJI 病例 5 726 例,而 SA 是导致 BJI 的最主要病原体,占比达 45.1%^[27]。一项多中心流行病学调查显示,MRSA 所致 BJI 发病率在印度为 12%~80%,在美国为 28%~54%^[28]。

中国东北地区一项多中心研究^[29]显示,2011—2020 年骨折相关感染患者伤口分泌物中最常见的定植菌为 SA,占培养总数的 29.3%,且对多种常见抗菌药物呈现耐药性。SA 定植已在全球范围内引起重视,其与 BJI 的相关性还需更深入的研究。

3 SA 定植与 BJI 相关性研究

手术部位感染(surgical site infection, SSI)是指围手术期发生的手术切口、器官或者腔隙感染,是 BJI 最常见的感染类型之一。美国每年发生约 16 万~30 万例 SSI 事件^[30],其中 6 000~20 000 例 SSI 发生与关节置换手术相关^[31],1 例 SSI 患者的治疗成本高达 118 500 美元^[32]。另有研究^[30]发现 SA 是引起 SSI 最主要的病原体,占比达 20.7%。与非定植患者相比,SA 定植患者发生 SSI 的风险增加 4~5 倍^[33]。一项纳入 10 650 例脊柱手术患者的 Meta 分析评估 SA 定植对脊柱手术后 SSI 发生率的影响,发现接受脊柱融合手术的患者术后 SSI 发生率为 2.4%~8.5%,且鼻内 MRSA 定植与脊柱手术后整体 SSI 发生风险增加有关,鼻内 MRSA 去定植可显著降低 SSI 风险^[34]。

假体关节感染(prosthetic joint infection, PJI)是关节置换术后的严重感染并发症。研究^[35]表明,PJI 与 SA 定植的相关性为 27%~43.6%。另有研究^[36]显示,初次全膝关节置换术后 PJI 发生率为 1%~4%,全髋关节置换术后为 1%~2%。患者术前鼻腔 MRSA 定植是术后 PJI 发生的独立危险因素,85% PJI 患者切口分离菌群与鼻腔定植菌群一致,提示 PJI 主要为内源性感染^[18]。即使采取预防手段和无菌技术,特定部位骨与关节术后 PJI 发生率仍高达 1%~2%,且 50%以上 PJI 发生与 MRSA 定植有关^[35]。Jeans 等^[18]对 12 911 例行膝、髋关节置换术的患者进行队列研究,结果表明 MSSA 定植患者术后 PJI 发生率为 1.92%,而 MSSA 去定植后 PJI 可降至 1.41%。

有些 BJI,如慢性骨髓炎,以微生物持续存在、低炎症活动及骨组织进行性损伤为主要表现,病程可长达数月甚至数年^[6]。慢性感染迁延不愈延长住院时间,增加抗感染治疗费用,同时有发生危及生命的并发症风险。Mouton 等^[6]应用可定植 SA 菌株与非定植菌株探究 SA 对骨髓炎患者成骨细胞分化过程中的细胞内作用,发现可定植菌株损伤成骨细胞转录及矿化基因的表达,用从同一骨髓炎患者感

染初发及复发阶段分离出的两种菌株构建小鼠模型,发现感染初发及复发阶段定植 SA 菌株都可严重损伤骨组织。此外,SA 所致 BJI 的复发率,一般情况下达 20%,病情严重情况下甚至可达 80%^[6]。因而,针对 SA 致病机制及流行病学特点采取合适的预防措施,对降低感染率,减轻患者痛苦,降低医疗成本具有重要意义。

4 SA 去定植方法及对 BJI 治疗和预后的作用

早在 2003 年,美国卫生保健流行病学协会(SHEA)发布的《SHEA 多重耐药金黄色葡萄球菌及肠球菌院内感染防治指南》中指出 MRSA 的管理应采取包括主动筛查、患者及医护人员监测、确诊或疑似定植者严格隔离,以及针对定植者采取去定植处理等综合措施^[37]。术前筛查和去定植的联合处理已被作为降低 SSI 发生率的重要措施^[37]。2018 年世界卫生组织(WHO)发布的《2018 版 WHO 全球指南:手术部位感染的预防》^[38]及 2019 年亚太感染控制协会(APSIC)发布的《APSIC 外科手术部位感染预防指南》^[39]中均强调去定植处理的重要性,并指出医院应在充分评估 SA 所致 SSI 发生率以及去定植增加耐药性的基础上,围手术期合理应用去定植药物如莫匹罗星(mupirocin, MUP)或联合氯己定(chlorhexidine, CHX)等降低感染发生率。除指南中规定的去定植药物以外,多项研究^[40-42]发现某些替代药物如聚维酮碘(povidone iodine, PI)、瑞他莫林等在 SA 去定植方面也可发挥积极有效作用,其临床应用值得进一步探究。

4.1 MUP MUP 是 1971 年从假单胞菌中提取的一种巴豆酸衍生物^[43]。MUP 通过与细菌异亮氨酰-tRNA 合成酶结合从而抑制细菌蛋白质合成,对包括葡萄球菌和链球菌在内的革兰阳性菌有抑制作用^[43]。1976 年 Khoshnood 等^[43]第一次将其作为抑制革兰阳性菌的药物应用于临床。《2018 版 WHO 全球指南:手术部位感染的预防》提出术前鼻用 MUP 作为预防 SA 所致 SSI 的重要方案,并建议术前 5 d,每天 2 次用 MUP 涂拭双鼻孔来完成去定植^[38]。另有研究^[44]表明,该方案可使 94%的 MRSA 定植患者在治疗一周后达到去定植。研究^[45]显示,70% SA 定植患者接受该方案去定植后,术后 156 d 仍可保持去定植状态。

Stambough 等^[46]回顾分析 2011—2015 年某院 4 186 例全关节置换术患者,2011—2013 年手术患

者术前常规使用预防抗感染治疗方案;而 2013—2015 年手术患者,术前除了常规应用预防抗感染治疗以外,联合术前 5 d 的去定植处理,处理方案为每天 2 次双侧鼻腔内 MUP 用药并辅以 CHX 擦拭颈部以下皮肤。研究显示,术前去定植组术后总 SSI 发生率显著降低,且患者两年内关节翻修手术比例及感染所需的后续治疗比例均下降。Schweizer 等^[47]纳入美国 9 个州 20 所医院,对 42 534 例行髌、膝关节置换术及心脏手术的患者进行术前 SA 筛查,MRSA 及 MSSA 阳性者术前 5 d 采用鼻腔内涂 MUP 联合 CHX 清洁皮肤,结果显示去定植使术后总 SSI 发生率下降 0.15%,其中髌、膝关节手术后 SSI 发生率下降 0.17%。

近几十年来,MUP 的临床应用很大程度上降低了 SA 感染率。但随着抗菌药物的广泛使用,MUP 耐药问题持续存在并日益严重。陈舒影等^[48]对 2007—2013 年收集的 899 株 SA 检测 MUP 耐药性,结果显示 6 年间 MUP 耐药率从 1.56% 上升至 5.02%。陈雯静等^[49]收集 1 037 株 MRSA 进行分析,发现 MRSA 对 MUP 的耐药率已从 2010 年的 0.9% 上升至 2015 年的 8.5%。更有数据显示 MRSA 对 MUP 耐药率在 0~65%,有逐年上升趋势^[43]。作为经典 SA 去定植药物,MUP 在降低 BJI 发生率方面已取得较好效果。MUP 去定植率较高并且维持去定植时间较长,为临床预防包括 BJI 在内的多种感染提供了选择。但抗菌药物耐药问题愈发严峻,因此在选择去定植方案时需结合临床多方面综合考量。

4.2 CHX CHX 是一种合成双胍类广谱消毒剂,主要通过破坏细菌胞浆膜使细菌胞浆内容物渗漏而发挥抗菌作用^[50]。CHX 在较低浓度下具有抑菌功效,在较高浓度下可迅速杀菌^[51]。通常在手术开始前 5 d,用 CHX 浸泡的毛巾或用 CHX 溶液擦洗身体,并联合鼻用 MUP 进行去定植处理。一项多中心随机对照试验^[52]对 6 所医院 7 727 例行骨髓移植的患者采用 CHX 浸泡的毛巾或非抗菌毛巾擦浴 6 个月,研究发现与使用普通毛巾相比,使用 CHX 浸泡的毛巾可以更好地预防医院获得性血源性感染和多重耐药菌感染。一项 Meta 分析^[53]评估 CHX 沐浴对重症监护患者医院感染发生的影响,研究显示与单独 CHX 沐浴相比,鼻用 MUP 与 CHX 沐浴联合可显著降低 MRSA 感染率。此外,我国 SSI 预防指南中建议在手术日前一晚(或更早时候)使用抗菌/非抗菌肥皂或其他抗菌剂进行淋浴或全身淋浴,但抗菌皂与非抗菌皂在降低 SSI 的疗效上无显著

差异^[54]。CHX 的去定植作用还需进行深入研究。

另外,CHX 耐药性问题不容忽视。CHX 耐药主要由 *qacA*、*qacB* 等多个耐药基因介导^[50]。Hughes 等^[50]对 1 244 株临床分离的 SA 进行为期 12 个月的培养和保存后随机抽取包括 MRSA 和 MSSA 在内的 188 株 SA,采用琼脂稀释法测定 SA 菌株对 CHX 的最低抑菌浓度(MIC),发现相比保存前,10% 菌株对 CHX 的 MIC 值升高,表明菌株对 CHX 抗性增加。

此外,CHX 的临床过敏反应也须引起重视。CHX 可引发皮肤刺激、迟发反应,例如接触性皮炎、光敏症及超敏反应等^[38]。据报道^[51],CHX 引起的围手术期过敏反应在英国为 7.7%~9%,在比利时为 9%,在丹麦为 9.6%。围手术期 CHX 过敏的症状和体征发病时间和严重程度方面差异明显,可表现为局限于皮肤的荨麻疹,或全身的过敏症状,甚至危及生命^[51]。CHX 常作为 MUP 的联合用药应用于临床,在 BJI 预防中取得了一定成效,但其引发的耐药问题和过敏反应需得到更多关注。

4.3 PI PI 是碘和可溶性聚合物载体聚乙烯吡咯烷酮组成的水溶性复合物^[44]。小分子碘可迅速渗透到细菌体内,氧化细菌蛋白、核苷酸和脂肪酸,最终导致细菌死亡^[44]。Phillips 等^[55]在一项随机试验中比较鼻用 MUP 和 PI 的治疗效果,发现 PI 与 MUP 疗效水平相当,其中 MUP 组 763 例手术患者中 5 例发生 SA 导致的深部 SSI,PI 组 776 例手术患者中无 SSI 发生。骨科手术中,由于骨折入院的患者病情往往更加紧急,需要尽快实施手术。此种情况下,短周期的去定植方案更能满足临床需求。有研究^[40]将 1 892 例骨折患者分为干预前组及干预组,干预前组进行常规术前处理;干预组除常规处理外,还在术前用蘸取 5%PI 溶液的棉签涂拭患者双侧鼻孔,重复涂 3 次,每次 15 s,条件允许情况下可配合使用 CHX 浸泡的毛巾进行皮肤清洁。研究结果显示,930 例干预前组患者术后 SSI 发生率为 1.1%,963 例干预组患者术后 SSI 发生率为 0.2%。应用 PI 去定植显著降低了接受骨折修复手术患者的 SSI 发生率。另一项研究^[32]对骨科手术患者在手术当日用 5% 的 PI 溶液涂拭鼻腔 1 次,并辅以 CHX 溶液擦拭身体、清洁口腔,术后 30 d 随访显示使用该去定植方案手术患者的术后 SSI 发生率降低 50% 以上。

此外,随着钛合金材料在骨科创伤固定及假体植入方面的广泛应用,临床上对植入材料的清洁要

求越来越严格。罗延智等^[41]采用细菌悬液定量杀灭试验观察 PI 溶液对浮游态 SA, 以及钛合金表面 SA 生物膜的体外抗菌效果, 发现在 0.1%~0.5% 有效碘浓度的作用下 PI 溶液 30 s 即可杀灭游离 SA, 而钛合金表面生物膜内的活菌数随着试验所用 PI 溶液浓度的增高及材料浸泡时间的延长逐渐降低, 在浓度达到 0.5% 并持续浸泡 10 min 后可达灭菌状态。同时, 患者的药物使用感受也是临床关注的问题。Maslow 等^[56]随访使用 MUP 及 PI 去定植后患者情况, 相比于使用 MUP, 使用 PI 患者的不适感及不良反应更少。与传统的去定植药物相比, PI 去定植周期更短、药物成本较低、抗菌药物耐药发生率^[44]。一项随机对照试验^[57]显示, 10% PI 制剂在单次应用 1、6 h 后可显著抑制鼻腔内 MRSA, 但在 12 h 或 24 h 后抑制作用消失。SA 去定植最常用的药物是 MUP 和 CHX, 但细菌耐药、过敏反应、患者依从差、需要时间长等问题影响效果。近年来 PI 作为经典去定植药物的替代用药在预防 BJI 等感染方面已初见成效, 但需要更多研究进行验证。

4.4 其他方法 其他可用于 SA 去定植的药物还有瑞他莫林、利福平、乙醇类消毒剂等^[42]。瑞他莫林是一种治疗皮肤局部感染的抗菌剂, 对 SA、化脓性链球菌等具有高度活性, 通过与核糖体 50 S 亚基相互作用发挥抗菌作用^[42]。除了用于治疗 SA 引起的皮肤软组织感染外, 该药物也可作为 MUP 的替代药物, 每天 2 次, 持续 5 d 涂拭双侧鼻腔, 用于 SA 去定植^[42]。据报道, 在英国和美国, SA 或耐 MUP 的 MRSA 对瑞他莫林的耐药率低于 2.6%^[58]。在中国, MRSA 对 MUP 耐药率为 5.1%, 对瑞他莫林耐药率为 0.3%^[58]。瑞他莫林或可在耐 MUP 情况下作为替代用药, 但目前瑞他莫林用于骨科感染患者的相关报道较少, 需要更多研究来验证其临床价值。

利福平是在临床上被广泛用于治疗结核病口服的抗生素, 同时, 也可用于 SA 去定植^[59]。利福平具有较强的抗生物膜能力, 是 SA 所致 PJI 患者治疗成功的有力预测因子^[60], 近年来有研究^[60]显示, 与其他新型抗生素相比, 联合利福平治疗 PJI 显示出较好疗效。Lindgren 等^[59]发现在接受口服利福平 (10 mg/kg, 1 次/d, 连续 7 d) 治疗的患者中, 61% 的患者在治疗 6 个月后仍保持去定植状态, 而仅接受 MUP 治疗的患者中仅有 12% 的人群在治疗 6 个月后可维持去定植化。但是, 利福平单用耐药发生

率很高, 而且在没有感染的情况下, 口服抗菌药物并不推荐用于 SA 的常规去定植^[42]。因此, 针对 BJI 尤其是 PJI 患者的治疗, 在何种情况使用及如何使用利福平进行去定植, 需要更多临床经验的判断及科学研究的支持。

由于抗菌药物耐药性的存在, 乙醇类制剂作为非抗菌药物消毒剂可为患者提供替代选择。Mul-len 等^[61]一项单中心为期 15 个月的试验, 采用乙醇类鼻消毒剂与 CHX 沐浴相结合的综合去定植方案, 使脊柱手术患者术后感染率下降 1.43%。乙醇类消毒剂替代去定植药物的使用对于降低耐药性有显著作用, 但其在 BJI 去定植方面的疗效仍需进一步研究。

5 总结与展望

近年来, 随着手术技术的发展, 接受骨与关节手术患者人数增多, 患者发生感染的概率也大幅增高。鼻腔内 SA 定植已被认为是导致 BJI 的独立危险因素, 术前采取合理的去定植方法可降低患者术后感染的发生率。经典去定植药物产生的耐药率逐年增加, 替代药物的使用、新型去定植药物的研发及临床联合用药方案的实施或对降低耐药率, 减少 BJI 具有前瞻性意义。但 SA 特别是某些高毒力 MRSA 菌株在一定条件下可导致医院内传播甚至区域内暴发流行, 可显著增加患者感染发生率和病死率。

近年来, 通过微生物技术与基因分型及检测技术的结合, 研究区域内人群, 尤其是高危人群如 BJI 患者中定植菌株的基因分型、流行克隆特征及毒力基因携带情况可为去定植策略的制定提供更有力参考。一项多中心队列研究^[62]检测导致 PJI 的 SA 菌株基因型及表型特征, 发现多种不同基因型背景的 SA 菌株均可引起 PJI, 但不同遗传背景菌株所致感染的临床表现存在差异, 与 MSSA 菌株相比, MRSA 菌株携带更多毒力基因并具有更强的生物膜形成能力。孙梦媛等^[63]对四川成都地区骨科感染患者伤口处定植 SA 菌株进行基因分型及耐药性分析, 成都地区的优势 SA 菌株与其他地区存在一定差异, 并且通过耐药分析提示某些抗菌药物可在骨科感染患者经验性治疗中作为优先选择。地理因素是 SA 流行病学差异的重要原因, 需要开展更多研究分析不同地区 SA 分子流行病学特征, 为制定防控患者 SA 围手术期感染, 医院内传播及区域内暴发的去定植策略提供更多依据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 王旭, 巩慧妍, 李沐风, 等. 脊柱内固定术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(5): 505-510.
- Wang X, Gong HY, Li MF, et al. Research progress of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after spinal internal fixation surgery[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(5): 505-510.
- [2] Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus* [J]. Virulence, 2021, 12(1): 547-569.
- [3] Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18033.
- [4] Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 211.
- [5] Rowe SE, Wagner NJ, Li LP, et al. Reactive oxygen species induce antibiotic tolerance during systemic *Staphylococcus aureus* infection[J]. Nat Microbiol, 2020, 5(2): 282-290.
- [6] Mouton W, Josse J, Jacqueline C, et al. *Staphylococcus aureus* internalization impairs osteoblastic activity and early differentiation process[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 17685.
- [7] Wen QQ, Gu F, Sui ZJ, et al. The process of osteoblastic infection by *Staphylococcus aureus* [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(10): 1327-1332.
- [8] Sedarat Z, Taylor-Robinson AW. Biofilm formation by pathogenic bacteria; applying a *Staphylococcus aureus* model to appraise potential targets for therapeutic intervention[J]. Pathogens, 2022, 11(4): 388.
- [9] Idrees M, Mohammad AR, Karodia N, et al. Multimodal role of amino acids in microbial control and drug development[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(6): 330.
- [10] Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, et al. *Staphylococcus aureus* toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(10): 677.
- [11] Seilie ES, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins: the interface of pathogen and host complexity [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 72: 101-116.
- [12] Oliveira D, Borges A, Simões M. *Staphylococcus aureus* toxins and their molecular activity in infectious diseases [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(6): 252.
- [13] Tam K, Torres VJ. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2): 10.1128/microbiolspec.
- [14] Scherr TD, Hanke ML, Huang OW, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms induce macrophage dysfunction through leukocidin AB and alpha-toxin [J]. mBio, 2015, 6(4): e01021-15.
- [15] 冉朝霞, 王俊瑞. 葡萄球菌细胞外囊泡研究进展 [J]. 微生物学通报, 2022, 49(1): 363-372.
- Ran ZX, Wang JR. Advances in extracellular vesicles of *Staphylococcus* spp [J]. Microbiology China, 2022, 49(1): 363-372.
- [16] Zaborowska M, Vazirisani F, Shah FA, et al. Immunomodulatory effects exerted by extracellular vesicles from *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from bone-anchored prostheses [J]. Biomaterials, 2021, 278: 121158.
- [17] Sanchez CJ Jr, Ward CL, Romano DR, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption *in vitro* [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 187.
- [18] Jeans E, Holleyman R, Tate D, et al. Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* screening and decolonisation in elective hip and knee arthroplasty [J]. J Infect, 2018, 77(5): 405-409.
- [19] Reffuveille F, Josse J, Velard F, et al. Bone environment influences irreversible adhesion of a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strain [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2865.
- [20] 唐玉梅, 鲁强, 尹东. 金黄色葡萄球菌定植对骨科手术部位感染的影响 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(1): 87-92.
- Tang YM, Lu Q, Yin D. Impact of *Staphylococcus aureus* colonization on orthopedic surgical site infection [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2018, 17(1): 87-92.
- [21] Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus* [J]. Infect Dis Clin North Am, 2021, 35(1): 107-133.
- [22] Tsang STJ, McHugh MP, Guerdina D, et al. Underestimation of *Staphylococcus aureus* (MRSA and MSSA) carriage associated with standard culturing techniques; one third of carriers missed [J]. Bone Joint Res, 2018, 7(1): 79-84.
- [23] Skråmm I, Fossum Moen AE, Årøen A, et al. Surgical site infections in orthopaedic surgery demonstrate clones similar to those in orthopaedic *Staphylococcus aureus* nasal carriers [J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(11): 882-888.
- [24] 秦立友, 朱波涛, 陈春. 骨关节外科分离出金黄色葡萄球菌流行病学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(11): 1324-1327.
- Qin LY, Zhu BT, Chen C. Epidemiological analysis of *Staphylococcus aureus* isolated from patients in orthopedics [J]. Journal of Pathogen Biology, 2019, 14(11): 1324-1327.
- [25] Muñoz-Egea MC, Blanco A, Fernández-Roblas R, et al. Clinical and microbiological characteristics of patients with septic arthritis: a hospital-based study [J]. J Orthop, 2014, 11(2): 87-90.
- [26] Morgenstern M, Erichsen C, Militz M, et al. The AO trauma CPP bone infection registry: Epidemiology and outcomes of

- Staphylococcus aureus* bone infection [J]. J Orthop Res, 2021, 39(1): 136–146.
- [27] Lemaigen A, Bernard L, Marmor S, et al. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network[J]. J Infect, 2021, 82(2): 199–206.
- [28] Banerjee B, Shaw T, Mukhopadhyay C, et al. Epidemiology, resistance characteristics, virulence determinants, and treatment outcomes of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections: a one-year prospective study at a tertiary care hospital in India[J]. Pathog Glob Health, 2020, 114(8): 482–486.
- [29] Wang BS, Xiao XG, Zhang JD, et al. Epidemiology and microbiology of fracture-related infection: a multicenter study in Northeast China[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 490.
- [30] Dreyfus J, Yu H, Begier E, et al. Incidence of *Staphylococcus aureus* infections after elective surgeries in US hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): e2635–e2646.
- [31] Greene LR. Guide to the elimination of orthopedic surgery surgical site infections; an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology elimination guide[J]. Am J Infect Control, 2012, 40(4): 384–386.
- [32] 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[J]. JAMA Surg, 2015, 150(5): 390–395.
- [33] Kline SE, Sanstead EC, Johnson JR, et al. Cost-effectiveness of pre-operative *Staphylococcus aureus* screening and decolonization[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2018, 39(11): 1340–1346.
- [34] Laux C, Peschel A, Krismer B. *Staphylococcus aureus* colonization of the human nose and interaction with other microbiome members[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2): 7.2.34.
- [35] Lamret F, Colin M, Mongaret C, et al. Antibiotic tolerance of *Staphylococcus aureus* biofilm in periprosthetic joint infections and antibiofilm strategies[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(9): 547.
- [36] Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the U. S., 2014 to 2030[J]. J Bone Joint Surg Am, 2018, 100(17): 1455–1460.
- [37] Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2003, 24(5): 362–386.
- [38] World Health Organizations. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2nd ed[EB/OL]. (2018–01–03)[2022–06–20]. <https://www.who.int/publications/i/item/global-guidelines-for-the-prevention-of-surgical-site-infection-2nd-ed>.
- [39] Ling ML, Apisarnthanarak A, Abbas A, et al. APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 174.
- [40] Urias DS, Varghese M, Simunich T, et al. Preoperative decolonization to reduce infections in urgent lower extremity repairs[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2018, 44(5): 787–793.
- [41] 罗延智, 曾华, 张志宏, 等. 聚维酮碘消毒剂对金黄色葡萄球菌生物膜的体外影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(21): 5010–5013.
- Luo YZ, Zeng H, Zhang ZH, et al. *In vitro* antibacterial effect of povidone-iodine disinfectant on biofilm of *Staphylococcus aureus*[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2017, 27(21): 5010–5013.
- [42] Sakr A, Brégeon F, Rolain JM, et al. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization strategies: a review[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(5): 327–340.
- [43] Khoshnood S, Heidary M, Asadi A, et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1809–1818.
- [44] Lepelletier D, Maillard JY, Pozzetto B, et al. Povidone iodine: properties, mechanisms of action, and role in infection control and *Staphylococcus aureus* decolonization[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(9): e00682–20.
- [45] Immerman I, Ramos NL, Katz GM, et al. The persistence of *Staphylococcus aureus* decolonization after mupirocin and topical chlorhexidine: implications for patients requiring multiple or delayed procedures[J]. J Arthroplasty, 2012, 27(6): 870–876.
- [46] Stambough JB, Nam D, Warren DK, et al. Decreased hospital costs and surgical site infection incidence with a universal decolonization protocol in primary total joint arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(3): 728–734. e1.
- [47] Schweizer ML, Chiang HY, Septimus E, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery[J]. JAMA, 2015, 313(21): 2162–2171.
- [48] 陈舒影, 林纯婵, 刘欢乐, 等. 莫匹罗星对金黄色葡萄球菌临床分离株体外敏感性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(1): 23–25.
- Chen SY, Lin CC, Liu HL, et al. *In vitro* susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to mupirocin[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(1): 23–25.
- [49] 陈雯静, 何春燕, 杨涵, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对莫匹罗星、夫西地酸和瑞他莫林的耐药性分析[J]. 检验医学, 2019, 34(1): 33–37.
- Chen WJ, He CY, Yang H, et al. Drug resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to mupirocin, fusidic acid and retapamulin[J]. Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 33–37.
- [50] Hughes C, Ferguson J. Phenotypic chlorhexidine and triclosan susceptibility in clinical *Staphylococcus aureus* isolates in Australia[J]. Pathology, 2017, 49(6): 633–637.
- [51] Rose MA, Garcez T, Savic S, et al. Chlorhexidine allergy in

- the perioperative setting: a narrative review[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(1): e95 - e103.
- [52] Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368(6): 533 - 542.
- [53] Kim HY, Lee WK, Na S, et al. The effects of chlorhexidine gluconate bathing on health care-associated infection in intensive care units: a Meta-analysis[J]. J Crit Care, 2016, 32: 126 - 137.
- [54] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国手术部位感染预防指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(4): 301 - 314.
- Chinese Society of Surgical, Chinese College of Gastrointestinal Fistula Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guideline for the prevention of surgical site infection[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2019, 22(4): 301 - 314.
- [55] Phillips M, Rosenberg A, Shopsis B, et al. Preventing surgical site infections: a randomized, open-label trial of nasal mupirocin ointment and nasal povidone-iodine solution[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(7): 826 - 832.
- [56] Maslow J, Hutzler L, Cuff G, et al. Patient experience with mupirocin or povidone-iodine nasal decolonization[J]. Orthopedics, 2014, 37(6): e576 - e581.
- [57] Ghaddara HA, Kumar JA, Cadnum JL, et al. Efficacy of a povidone iodine preparation in reducing nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in colonized patients[J]. Am J Infect Control, 2020, 48(4): 456 - 459.
- [58] Chen WJ, He CY, Yang H, et al. Prevalence and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin, fusidic acid and/or retapamulin resistance[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 183.
- [59] Lindgren AK, Nilsson AC, Åkesson P, et al. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) throat carriage: a randomised trial comparing topical treatment with rifampicin-based systemic therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(4): 642 - 645.
- [60] Jacob B, Makarewicz O, Hartung A, et al. In vitro additive effects of dalbavancin and rifampicin against biofilm of *Staphylococcus aureus*[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 23425.
- [61] Mullen A, Wieland HJ, Wieser ES, et al. Perioperative participation of orthopedic patients and surgical staff in a nasal decolonization intervention to reduce *Staphylococcus* spp surgical site infections[J]. Am J Infect Control, 2017, 45(5): 554 - 556.
- [62] Muñoz-Gallego I, Viedma E, Esteban J, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections: insight on the pathogenesis and prognosis of a multicenter prospective cohort [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(9): ofaa344.
- [63] 孙梦媛, 汪璐, 曲远青, 等. 成都地区骨科患者伤口金黄色葡萄球菌感染的分子流行病学及耐药性分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021, 42(1): 33 - 39.
- Sun MY, Wang L, Qu YQ, et al. Analysis of molecular epidemiology and drug-resistance on *Staphylococcus aureus* isolated from wounds of orthopedic patients in Chengdu[J]. Journal of Jinan University(Natural Science & Medicine Edition), 2021, 42(1): 33 - 39.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

本文引用格式:杜欣瑞,王俊瑞,周迪,等. 金黄色葡萄球菌去定植在预防骨与关节手术感染的作用分析[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(7): 856 - 863. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233180.

Cite this article as: DU Xin-rui, WANG Jun-rui, ZHOU Di, et al. The role of decolonization in the prevention of *Staphylococcus aureus* bone and joint surgical infection[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(7): 856 - 863. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20233180.