

脓肿分枝杆菌复合群致人工关节置换术后假体周围感染的文献分析

陈玥¹, 戴书玥², 刘磊^{3*}

1. 中日友好医院 药学部, 北京 100129; 2. 天津医科大学药学院 临床药学, 天津 300070; 3. 解放军总医院第一医学中心 神经外科, 北京 100853

【摘要】目的 分析脓肿分枝杆菌复合群(MABC)引起人工关节置换术后假体周围感染(PJI)的文献, 探讨MABC致PJI的治疗现状及药学监护。**方法** 检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、PubMed、ScienceDirect、Springer Link、Wiley Online Library等数据库, 自建库以来至2020年9月30日期间符合纳入标准的病例资料。统计MABC致PJI的患者基线信息、外科治疗、抗感染药物治疗等情况, 分析MABC致PJI的治疗方案及药学监护。**结果** 各大数据库中共检索出14篇关于MABC致PJI的个案报道, 有效病例15例; 外科治疗方法主要包括关节穿刺术、开放清创术、二期翻修术; 抗感染治疗强调根据药物敏感性结果长期联合用药, 常见药品不良反应为阿米卡星的耳、肾毒性及替加环素的胃肠道反应。**结论** MABC是PJI罕见且难治的病原菌, 需要外科手术联合抗感染药物治疗。患者在接受长期治疗的过程中易发生不良反应, 临床药师应积极开展药学监护工作。

【关键词】 脓肿分枝杆菌复合群; 非结核分枝杆菌; 假体周围关节感染; 抗感染治疗; 药学监护

【中图分类号】 R978.1; R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)02-0067-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.02.012

Periprosthetic joint infection caused by *Mycobacterium abscessus* complex: a literature analysis

CHEN Yue¹, DAI Shu-yue², LIU Lei^{3*}

1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100129, China; 2. Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Department of Neurosurgery, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic regimens and pharmaceutical care of periprosthetic joint infection (PJI) caused by *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) after arthroplasty. **Methods** CNKI, Wanfang, SinoMed, PubMed, ScienceDirect, Springer Link, Wiley Online Library databases were retrieved from establishment to September 30, 2020. To discuss the therapeutic regimens and pharmaceutical care of MABC PJI, data were analyzed on patient baseline information, surgical treatment and antimicrobial treatment. **Results** A total of 14 articles and 15 valid cases were included. Surgical treatment mainly consists of arthrocentesis, open debridement and two-stage revision. It was vital to conduct a prolonged and multidrug antimicrobial regimen according to in vitro drug susceptibility tests. The most common adverse drug effects were ototoxicity and nephrotoxicity of Amikacin followed by gastrointestinal reactions induced by Tigecycline. **Conclusion** MABC is a rare and intractable pathogen of PJI. Surgical procedures combined with antimicrobial drug therapy are needed. Patients are prone to encounter adverse drug reactions during prolonged therapy. Clinical pharmacists should actively provide pharmaceutical care.

【Key words】 *Mycobacterium abscessus* complex; non-tuberculous mycobacteria; periprosthetic joint infection; antimicrobial treatment; pharmaceutical care

假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)是人工关节置换术的严重并发症之一, 髋关节置换术

后2年内发病率为1.63%^[1], 膝关节置换术后2年内发病率为1.55%^[2]。PJI的发生不仅使患者预后不良,

*通信作者: 刘磊, E-mail: liulei301@126.com

严重降低患者的活动能力及生活质量,还会带来沉重的经济负担。

脓肿分枝杆菌复合群(*Mycobacterium abscessus* complex, MABC)属于非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria, NTM)中快速生长型分枝杆菌(rapidly growing mycobacteria, RGM),是PJI罕见且难治的病原菌。既往研究表明,MABC对常见抗菌药物高度耐药^[3-4]。此外,MABC细胞壁具有强疏水性,可在关节假体周围产生生物被膜^[5],使其免受机体免疫系统及药物的攻击,并导致体外药物敏感性实验结果与临床疗效的相关性无法明确。这些病原学特点都使抗感染治疗极具挑战。临床上,MABC致PJI常因其罕见性及非特异性而导致诊断、治疗延误。另外,目前尚无针对MABC致PJI的临床诊疗指南。本文旨在总结国内外文献报道,分析探讨MABC致PJI的治疗方案及药学监护,为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、PubMed、ScienceDirect、Springer Link、Wiley Online Library等中英文数据库,收集MABC引起人工关节置换术后PJI的文献报道,检索时间为自建库至2020年9月30日。纳入标准:人工关节置换术后患者;PJI;病原菌为MABC;文献提及抗感染药物治疗方案及预后。排除标准:病原菌为其他NTM;未报道药物治疗细节。

1.2 方法

以非结核分枝杆菌、假体周围感染为主题词检索中文数据库,以non-tuberculous mycobacteria、peri-prosthetic joint infection为主题词检索英文数据库,并辅以追溯法对所得文献的参考文献进行检索。对

患者的性别、年龄、既往史、发病关节、发病时间、外科治疗情况、抗感染药物使用情况、药品不良反应等进行分析讨论。

1.3 统计学方法

采用Microsoft Excel 2019进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者基线情况

共检出文献61篇,纳入有效文献14篇,其中13篇为英文文献,1篇为韩文文献,有效病例数15例。

15例有效病例中,12例(80.0%)为女性患者,3例(20.0%)为男性患者;患者平均年龄为68岁,65岁及以上患者10例(66.7%);9例(60.0%)患者发生膝关节PJI,4例(26.7%)患者发生髋关节PJI,另有1例膝关节合并肘关节感染的患者及1例髋关节合并膝关节感染的患者;关节置换术后患者出现PJI症状的时间差异显著(9 d~720周);6例(40.0%)患者曾患退行性关节炎,1例患者曾患创伤后关节炎,另有1例曾患类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)合并支气管扩张且存在MABC定植;除1例患者曾因RA而接受免疫抑制治疗,另14例(93.3%)未报道免疫功能异常,但其中3例患者曾局部注射类固醇。见表1。

2.2 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染患者的外科治疗情况

在此次统计的15例患者中,14例患者移除了原假体,1例患者仅采取开放清创术,并在经历了9个月的三联抗感染药物治疗后选择姑息治疗;13例患者使用了抗菌药物骨水泥占位器,主要包括万古霉素(4例)、阿米卡星(4例)、庆大霉素(3例)、妥布霉素(3例)等;11例患者在PJI得到有效控制后行假体翻修术,二期翻修术的间隔时间受感染程度不同而差异显著(12周~22个月)。见表2。

表1 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染的患者基线信息

病例序号	性别/年龄(岁)	既往史	感染关节	病原菌	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	WBC (个/ μ L)	术后症状首次出现时间	临床表现
1 ^[6]	M/78	DJD+高血压+糖尿病	双侧膝关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b}	22 ^c	27 ^c	-	5周	双膝疼痛、肿胀、窦道形成、脓性分泌物、运动受限

续表1 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染的患者基线信息

病例 序号	性别/ 年龄 (岁)	既往史	感染关节	病原菌	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	WBC (个/ μ L)	术后症状 首次出现 时间	临床表现
2 ^[7]	M/82	DJD+高血压+局部类固醇注射	右膝关节	脓肿分枝杆菌马赛亚种 ^{a,b}	-	-	-	8周	右膝手术切口愈合不良,关节疼痛、肿胀,发热超过38.9℃,低血压90/62 mm Hg,并出现晕厥
3 ^[8]	F/61	超声引导Baker's囊肿抽吸术+局部类固醇、透明质酸注射	左膝关节	脓肿分枝杆菌马赛亚种 ^{a,b}	持续升高	持续升高	-	9 d	膝关节疼痛、肿胀、发热
4 ^[9]	F/83	无	右膝关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b}	-	74.7	14 920	18 d	膝关节肿胀
5 ^[9]	F/71	无	右膝关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b}	-	26.3	5790	52周	不详
6 ^[10]	F/71	高血压	右膝关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b}	89	55	正常	96周	右膝脓肿、触痛、肿胀,X线示假体松动
7 ^[11]	F/71	RA(免疫抑制治疗)+支气管扩张(脓肿分支杆菌定植)	膝关节	脓肿分枝杆菌 ^b	-	-	-	652周	膝关节疼痛、肿胀
			肘关节	脓肿分枝杆菌 ^b	-	-	-	720周	肘关节疼痛
8 ^[12]	F/72	髋关节创伤+高胆固醇血症+胃炎+房颤+主动脉瓣置换	右髋关节	脓肿分枝杆菌脓肿亚种 ^{a,b}	85	56	5340	2个月	右腹股沟疼痛,手术切口红肿,发热37.8℃,右髋关节疼痛、屈曲受限,超声示多发脓肿
9 ^[13]	F/72	DJD+局部类固醇注射	右膝关节	脓肿分枝杆菌 ^a 、偶发分枝杆菌 ^a	96	13.4	9020	16周	右膝疼痛、肿胀、运动受限,X线示软组织肿胀,发热
10 ^[14]	M/61	DJD+冠状动脉疾病	双侧髋关节	脓肿分枝杆菌 ^b	-	-	-	左髋关节: 416周 右髋关节: 468周	左髋疼痛、肿胀;右髋肿胀,影像学检查示软组织积液
11 ^[15]	F/48	慢性肝炎	右髋关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b} 、凝固酶阴性葡萄球菌 ^a	-	-	-	3年	右髋关节疼痛
			右膝关节	脓肿分枝杆菌 ^b	-	-	-	不详	右膝关节疼痛
12 ^[16]	F/70	DJD+风湿性多肌痛史+代偿性甲状腺功能减退症	右髋关节	脓肿分枝杆菌 ^{a,b}	76	114	-	144周	右大腿触痛、肿胀,右髋疼痛、被动外展受限,无全身性感染症状,影像学检查示与髋关节相通的右髂骨脓肿
13 ^[17]	F/40	创伤后关节炎	左髋关节	脓肿分枝杆菌 ^a	79	-	9500	23个月	左髋疼痛、肿胀,低热,X线示股骨柄轻度透明,但无假体松动迹象
14 ^[18]	F/80	无	膝关节	脓肿分枝杆菌 ^b	-	-	-	不详	不详
15 ^[19]	F/58	DJD	左膝关节	脓肿分枝杆菌	-	-	-	21 d	左膝疼痛,发热

注:M表示男性;F表示女性;DJD表示退行性关节病;RA表示类风湿性关节炎;ESR表示红细胞沉降率;CRP表示C反应蛋白;WBC表示白细胞计数;a表示关节液培养结果;b表示术中培养结果;c表示二期翻修术1期手术后

表2 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染的患者治疗方案及临床结局

病例序号	外科治疗	二期翻修术 间隔时间	骨水泥	抗感染治疗方案	不良反应	临床结局
1 ^[6]	双膝清创;双膝假体移除+骨水泥占位器植入;右膝清创+关节融合术;左膝清创+骨水泥占位器植入;左膝假体翻修术	左膝:>13周	不详	①AMK 500 mg 静脉注射 qd+RFB 300 mg+CLR 1000 mg, 6个月;②RFB 300 mg+CLR 1000 mg+LEV 口服	听力受损 (AMK ^①)	随访18个月无复发;在无辅助工具下自主行走,可双腿负重
2 ^[7]	清创+假体保留;关节穿刺术;假体移除+骨水泥占位器植入;关节穿刺术;假体翻修术	44周	AMK 10 g/骨水泥 80 g	①AZM 500 mg 口服 qd+CFX 3 g 静脉注射 q6 h, 2周;②AZM 500 mg 口服 qd+TGC 50 mg 静脉注射 qd, 3个月;③CIP 750 mg 口服 qd;④AZM 500 mg 口服 qd, 2个月;⑤AMK 25 mg/kg 静脉注射 每周3次+TGC 50 mg 静脉注射 qd+AZM 500 mg 口服 qd;⑥AMK 25 mg/kg 静脉注射每周3次+CFX 3 g 静脉注射 q6 h+AZM 500 mg 口服 qd;⑦AMK 25 mg/kg 静脉注射每周3次+LZD 300 mg 口服 qd+AZM 500 mg 口服 qd;⑧LZD 300 mg 口服 qd+AZM 500 mg 口服 qd, 2个月	药物性皮炎 (CFX ^{①,⑥}); 胃肠道反应 (TGC ^⑤)	随访48个月,在无辅助工具下行走,平均每周行走约77公里而无疼痛等症状
3 ^[8]	清创+滑膜切除+假体移除+骨水泥占位器植入;假体翻修术	24周	AMK 10 g+CFX 24 g/骨水泥 120 g; TOB	①AMK 静脉注射每周3次+CFX 静脉注射+CLR 口服, 9周;②TGC 静脉注射+CFX 静脉注射+CLR 口服, 6周;③AMK 静脉注射+CFX 静脉注射+CLR 口服, 3周;④TGC 静脉注射+CFX 静脉注射+CLR 口服, 1周	听力损失 10 dB 左右 (AMK ^①); 耳鸣 (AMK ^③)	随访6个月无复发
4 ^[9]	清创;清创+假体移除+骨水泥占位器植入;清创+骨水泥占位器植入;清创+骨水泥占位器植入;假体翻修术;清创	>8个月	VAN; VAN 4 g/骨水泥 40 g; AZM 2 g/骨水泥 40 g; AZM 1 g/骨水泥 40 g	①AMK 375 mg 静脉注射 q12 h+CFX 1 g 静脉注射 q8 h+MOX 400 mg 口服 q24 h+CLR 500 mg 口服 q12 h;②AMK 375 mg 静脉注射 q12 h+CFX 1 g 静脉注射 q24 h+AZM 500 mg 口服 q24 h, 6个月;③CFX 1 g 静脉注射 q24 h+AZM 500 mg 口服 q24 h, 3个月;④AZM 500 mg 口服 q24 h+RIF 600 mg 口服 q24 h+CIP 500 mg 口服 q12 h, 3个月;⑤AMK 375 mg 静脉注射 q12 h+CFX 1 g 静脉注射 q24 h+AZM 500 mg 口服 q24 h+VAN ^a 1 g 静脉注射 qd, 2个月;⑥CIP 500 mg 口服 q12 h+RIF 600 mg 口服 q12 h, 6个月	急性肾衰竭 (AMK ^②)	随访51个月无复发;可使用拐杖自主行走;ROM 0°~75°
5 ^[9]	清创+假体保留;清创+假体移除+骨水泥占位器植入;假体翻修术(失败);清创;清创+骨水泥占位器植入;清创+骨水泥占位器植入;假体翻修术	>22个月	TGC 4 g+CLR 4 g/骨水泥 40 g; TGC 4 g+CLR 4 g/骨水泥 40 g; TGC 2 g+CLR 2 g/骨水泥 40 g	①AMK 750 mg 静脉注射 qd+CFX 2 g 静脉注射 q8 h+CLR 500 mg 口服 q12 h, 2周;②AMK 375 mg 静脉注射 q12 h+TGC 50 mg 静脉注射 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h;③AMK 1 g 静脉注射 q24 h+CLR 500 mg 口服 q12 h, 4个月;④CLR 500 mg 口服 q12 h, 2个月;⑤TGC 50 mg 静脉注射 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h;⑥AMK 500 mg 静脉注射 qd+TGC 50 mg 静脉注射 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h, 2周;⑦TGC 50 mg 静脉注射 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h, 2周;⑧CIP 750 mg 口服 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h, 9个月	严重恶心、呕吐 (TGC ^②); 耳毒性 (AMK ^③); 为避免耳毒性停止使用 (AMK ^⑥)	随访24个月无复发;在无辅助工具下自主行走;ROM 0°~95°

续表2 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染的患者治疗方案及临床结局

病例 序号	外科治疗	二期翻修术 间隔时间	骨水泥	抗感染治疗方案	不良反应	临床结局
6 ^[10]	假体移除+骨水泥占位器植入;清创+骨水泥占位器植入;假体翻修术	6.5个月	GEN	①AMK+LEV+CLR,3周;②IMP+LEV+CLR,6周;③LEV+CLR,13周	肌酐升高	随访24个月无复发;ROM 0°~90°
7 ^[11]	假体移除	-	-	CFX+CLR,2.5周	-	姑息治疗,死亡
8 ^[12]	假体移除+骨水泥占位器植入;假体翻修术	4个月	VAN+GEN	①IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid+AMK 500 mg 静脉注射 qd,9 d;②IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid+AMK 500 mg 静脉注射 qd+LZD 600 mg 口服 bid,7 d;③IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid+AMK 500 mg 静脉注射 qd,3个月;④IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid,6 d;⑤TGC+AMK,15 d;⑥IMP+AMK,17 d;⑦AMK 500 mg 静脉注射 qd+IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid,8 d;⑧IMP 500 mg 静脉注射 tid+CLR 500 mg 口服 bid,7 d;⑨TGC 50 mg 静脉注射 bid+CLR 500 mg 口服 bid,8 d;⑩CLR 500 mg 口服 bid,2个月11 d	可疑耳毒性 (AMK ^{③,⑦}); 胃不耐受 (TGC ^{⑤,⑨}); 转氨酶升高 (TGC ^⑨)	随访6个月无疼痛,感染指标正常,假体位置良好
9 ^[13]	关节穿刺术;假体移除+滑膜切除+占位器植入;假体翻修术	4个月	不详	①DOX 100 mg 口服 q12h+CIP 400 mg 口服 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h,3个月;②DOX 100 mg 口服 q12 h+CIP 400 mg 口服 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h+AMK 500 mg 肌内注射 qd,2个月;③DOX 100 mg 口服 q12 h+CIP 400 mg 口服 q12 h+CLR 500 mg 口服 q12 h,5个月	-	随访10个月无复发
10 ^[14]	左膝关节:假体移除+骨水泥占位器植入;假体翻修术 右膝关节:2次清创;假体移除+骨水泥占位器植入;骨水泥占位器植入;假体翻修术	12周 20周	不详 VAN+AMK; VAN+AMK	①TGC+CLR,6周;②CLR/6周+6个月 ①TGC 静脉注射+LZD 静脉注射,6周;②AZM 250 mg 口服 qd,抑制性治疗;③AMK 静脉注射+IMP 静脉注射+AZM 口服+CFZ 口服,6周;④AZM 口服+CFZ 口服,抑制性治疗;⑤IMP 静脉注射+AMK 静脉注射+AZM 口服,20周	-	随访72个月无复发 随访48个月无复发
11 ^[15]	右髌关节:假体移除+骨水泥占位器植入;右膝关节假体移除	-	TOB	右髌关节:AMK+ERY+CIP,5个月;右膝关节CFX 静脉注射5个月+CLR 口服4个月	-	随访15个月无复发

续表2 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染的患者治疗方案及临床结局

病例序号	外科治疗	二期翻修术 间隔时间	骨水泥	抗感染治疗方案	不良反应	临床结局
12 ^[16]	假体移除+骨水泥占位器植入;关节穿刺术;假体翻修术	17周	VAN+GEN+AMK	①CFX 2 g 静脉注射 q8 h+CLR 500 mg 口服 bid, 8周;②CFX 2 g 静脉注射 q8 h+CLR 500 mg 口服 bid, 3个月	-	随访18个月无复发
13 ^[17]	清创;假体移除+骨水泥占位器植入;关节穿刺术清创+占位器移除;关节穿刺术;假体翻修术	12个月	TOB	①AMK 静脉注射+IMP 静脉注射+AZM 静脉注射;②AMK 静脉注射+CFX 静脉注射+AZM 口服;③TGC 静脉注射+CFX 静脉注射+AZM 口服, 4个月;④AMK 静脉注射+CFX 静脉注射+AZM 口服, 1个月	急性肾衰竭 (AMK ^②); 严重胃肠道反应、严重瘙痒 (TGC ^③)	治愈
14 ^[18]	假体移除	-	-	AMK+CFX+CLR, 4个月	-	治愈
15 ^[19]	清创	-	-	①KAN+CLR+PZA, 9个月;②AMK	-	姑息治疗

注:AMK 表示阿米卡星;AZM 表示阿奇霉素;CFX 表示头孢西丁;CFZ 表示氯法齐明;CIP 表示环丙沙星;CLR 表示克拉霉素;DOX 表示多西环素;ERY 表示红霉素;GEN 表示庆大霉素;IMP 表示亚胺培南;KAN 表示卡那霉素;LEV 表示左氧氟沙星;LZD 表示利奈唑胺;MOX 表示莫西沙星;PZA 表示吡嗪酰胺;RFB 表示利福布汀;RIF 表示利福平;ROM 表示关节活动范围;TGC 表示替加环素;TOB 表示妥布霉素;VAN 表示万古霉素;a 表示术中标本检出脓肿分枝杆菌复合群;- 表示原文未提及;不良反应中数字表示相应抗感染治疗方案

2.3 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染患者的抗感染药物情况

MABC 对临床常用抗菌药高度耐药,故抗感染药物的选择范围十分有限。本次统计汇总了来自10例患者的14个标本药物敏感性试验结果。12个标本对克拉霉素敏感(其中2个对克拉霉素存在诱导耐药),11个标本对阿米卡星敏感,9个标本对头孢西丁中介,8个标本对替加环素敏感,见表3。主要抗感染药物品种为阿米卡星(13例,86.7%)、克拉霉素(13例,86.7%)、头孢西丁(9例,60.0%)、替加环素(7例,46.7%)、亚胺培南(5例,33.3%)、环丙沙星(5例,33.3%)、阿奇霉素(4例,26.7%)。

MABC 所致 PJI 的抗感染药物治疗方案整体上呈现出联用药物多、治疗周期长、用药调整频繁的特点。4例(26.7%)患者曾接受最高四联抗感染治疗,9例(60.0%)患者曾接受三联抗感染治疗,2例(13.3%)患者仅接受二联抗感染治疗。除1例患者在接受2周抗感染治疗后选择姑息治疗并最终死亡之外,13例(86.7%)患者的抗感染疗程达到4个月及以上,其中9例(60%)达到6个月及以上,另有1例患者(病例12)总疗程不明,但至少达3个月。值得注意的是,由于MABC感染病程迁延,药品不良反应的发生也较

多。共有8例病例在个案报道中明确提及曾发生不良反应,最常见的不良反应为阿米卡星产生的耳毒性(6例次)、肾毒性(3例次)及替加环素的胃肠道反应(5例次)。见表2。

2.4 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染患者的临床预后

全部15例患者的随访结果显示,13例(86.7%)预后良好,2例患者选择姑息治疗(病例7,病例15),其中1例最终死亡(病例7)。

3 讨论

近年来,随着人口老龄化发展、免疫抑制人群增多及临床检验手段进步,NTM 的检出率日益攀升,NTM 病呈现出快速增长的趋势,成为了威胁人类健康的重要公共卫生问题。由于NTM 容易形成生物被膜,手术往往是根治的重要手段^[20-22],但药物治疗也是必须的治疗方案。虽然目前国际上已有美国胸科学会、英国胸科学会及中华医学会结核病学分会颁布的NTM 病诊治指南^[23-25],但是针对NTM 所致PJI 的具体诊疗指南仍是空白。NTM 感染治疗难度高,复发率高,虽然本研究发现预后相对较好,但考虑到只有成功的案例才会得到报道,因此可能存在较大的偏倚。

表3 脓肿分枝杆菌复合群的药物敏感性试验结果

病例序号	病原菌	标本号	抗菌药物敏感性							
			AMK	AZM	CFX	CIP	CLR	IMP	LZD	TGC
1 ^[6]	脓肿分枝杆菌	1	S	—	—	—	S	R	S	—
2 ^[7]	脓肿分枝杆菌马赛亚种	2	S	S	I	R	S	I	R	S
		3	S	—	I	R	S	R	I	S
		4	S	—	R	R	S	R	S	S
3 ^[8]	脓肿分枝杆菌马赛亚种	5	S	—	S	—	S ^a	I	I	S
7 ^[11]	脓肿分枝杆菌	6	S	—	I	R	S	S ^b	I	—
8 ^[12]	脓肿分枝杆菌脓肿亚种	7	S	R	—	—	S ^c	S	R	S
9 ^[13]	脓肿分枝杆菌	8	S	—	R	S	R	—	—	—
10 ^[14]	脓肿分枝杆菌	9	S	—	I	R	S	—	S	S
		10	S	S	I	R	S	I	>16 ^d	S
11 ^[15]	脓肿分枝杆菌	11	R	—	I	R	S	R	—	—
12 ^[16]	脓肿分枝杆菌	12	I	—	I	R	S	—	R	—
13 ^[17]	脓肿分枝杆菌	13	S	S	I	—	S	I	I	S
		14	—	S	I	—	—	R	R	—

注:AMK表示阿米卡星;AZM表示阿奇霉素;CFX表示头孢西丁;CIP表示环丙沙星;CLR表示克拉霉素;IMP表示亚胺培南;LZD表示利奈唑胺;TGC表示替加环素;S表示敏感;I表示中介;R表示耐药;—表示无数据;a表示培养3 d结果为敏感,培养7 d发现 *erm* 基因;b表示药物敏感性结果存在争议;c表示培养4 d结果为敏感,培养14 d结果为耐药;d表示美国临床实验室标准化协会定义的利奈唑胺折点为中介=16 μg/mL,耐药≥32 μg/mL

3.1 脓肿分枝杆菌复合群体外药物敏感性试验结果可指导抗感染治疗方案

目前,MABC体外药物敏感性试验结果与临床疗效的相关性尚不明确。MABC能在关节假体表面形成生物被膜,阻碍了抗菌药物的扩散与渗透^[5, 26-27],且膜内细菌与浮游细菌对抗菌药物的敏感性可能存在显著差异^[28]。因此,MABC的抗感染治疗方案强调联合用药,与本研究的统计结果一致。

MABC的常规药物敏感性试验应至少包括克拉霉素、头孢西丁和阿米卡星^[24]。在本次统计的14个样本中,共有13个样本行克拉霉素的敏感性试验,13个样本行阿米卡星的敏感性试验,12个样本行头孢西丁的敏感性试验。由于MABC可能在长期抗感染治疗的过程中产生获得性耐药,本次统计的多例患者频繁调整药物治疗方案不仅是出于对药物耐受性的考量,还存在MABC对抗菌药物的敏感性发生变化的因素。

大环内酯类药物是唯一在体外对MABC具有可靠活性的口服药物^[29-31]。然而,MABC可对大环内酯类药物产生诱导或突变耐药,分别与 *erm*(41)基因^[4]和 *rrl*基因有关^[32-34]。美国胸科学会建议,如果大环内酯类药物可以发挥免疫调节作用,即使MABC存在大环内酯类诱导或突变耐药,也应继续使用^[23]。在本次统计的个案中,对病例3和病例8进行 *erm*(41)基因检测,发现存在

大环内酯类诱导耐药,并继续使用克拉霉素。但另有研究表明,对于大环内酯类耐药的MABC,长期的阿奇霉素治疗可能促进慢性感染的发展^[35]。因此,MABC发生大环内酯类诱导耐药或突变耐药后,是否继续使用大环内酯类药物有待进一步研究。此外,有研究显示克拉霉素较阿奇霉素更易诱导 *erm* 基因表达上调,导致MABC更易对克拉霉素产生耐药,使用阿奇霉素治疗MABC感染可能更有效^[36]。但有其他研究提出了相反的观点^[37],因此选用何种药物更有利尚无定论。

3.2 脓肿分枝杆菌复合群致假体周围感染患者抗感染治疗方案的制定

MABC是最具致病性、耐药性与难治性的RGM,其抗感染治疗强调以大环内酯类药物为核心,使用1~2种口服抗菌药物联合2~3种肠外抗菌药物^[23-25, 38]。本次统计的全部患者均曾使用大环内酯类药物,这一结果与其在治疗RGM病中的核心地位相符。对于MABC导致的肺外感染,指南建议口服克拉霉素或阿奇霉素联合阿米卡星、头孢西丁或亚胺培南等肠外抗菌药,骨骼感染的疗程应达6个月以上^[25, 33]。本次统计的抗感染药物治疗情况与该建议相一致,所有病例均口服克拉霉素或阿奇霉素,86.7%患者(13/15)采用三联及以上药物治疗,60.0%患者(9/15)的抗感染疗程明确达到6个月及以上。

现有研究指出,治疗NTM病的常用抗菌药物均不具备显著的抗生物被膜作用^[39],提示单凭药物治疗无法根治MABC引起的PJI,应强调脓肿引流、开放清创、假体移除等外科手段联合抗感染药物治疗,同时尽早启动药物治疗。本研究中的案例均积极采取外科介入,多数联用抗生素骨水泥,含有阿米卡星的骨水泥可能对PJI也有一定的治疗作用,并在获得细菌培养及体外药敏试验结果后立即开启靶向抗菌治疗。

在抗感染药物品种的选择上,阿米卡星、亚胺培南、头孢西丁和替加环素对MABC具有较强的抗菌活性^[25],是本次统计中主要使用的肠外抗菌药物;口服药物除了克拉霉素与阿奇霉素外,米诺环素、利奈唑胺和利福布汀对MABC有一定的抗菌作用,环丙沙星和莫西沙星的抗菌活性较弱,氯法齐明兼具抗菌与抗炎作用,半衰期长达65~70 d,可在NTM病的长期治疗中发挥重要作用^[40-42]。需要提醒的是,这些抗菌药物用于治疗MABC感染属于超说明书用药,必须在使用前征得患者的知情同意,并且对用药安全性展开严密监测^[43]。

3.3 抗脓肿分枝杆菌复合群感染的药品不良反应与药学监护

由于MABC的抗感染治疗具有联用药物多、用药时间长的特点,治疗期间发生药品不良反应的概率较高,可能导致患者的治疗依从性下降^[23-25]。在本文所统计的15例病例中,最常见的药品不良反应为阿米卡星所致的耳毒性(6例次)、替加环素所致的胃肠道反应(5例次)及阿米卡星所致的肾毒性(3例次)。因此,建议重点监测上述不良反应。

综上所述,MABC是PJI罕见且难治的病原菌。由于其产生物被膜、高度耐药的病原学特点,治疗需要联合外科手术与抗感染药物治疗。大环内酯类为抗感染药物治疗的基石,可同时发挥抗菌与免疫调节作用,但MABC对其敏感性较为复杂,其耐药机制也存在亚种间差异。其他常用的抗菌药包括阿米卡星、头孢西丁、替加环素、亚胺培南等。在制定抗感染药物治疗方案时,需结合体外药物敏感性试验结果与患者的病理生理条件选择合适的抗菌药物,并在长期治疗过程中结合临床疗效、药物敏感性变化、不良反应等因素调整治疗方案。由于MABC治疗方案联用药物多、疗程长,患者依从性易受影响,提示临床应加强随访工作,并积极开展用药安全性监测。

【参考文献】

- [1] Ong KL, Kurtz SM, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the medicare population[J]. J Arthroplasty, 2009, 24(Suppl 6): S105-S109.
- [2] Kurtz SM, Ong KL, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(1): 52-56.
- [3] Cavusoglu C, Gurpinar T, Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by sensititre RAPMYCO panel[J]. New Microbiol, 2012, 35(1): 73-76.
- [4] Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of Mycobacterium abscessus but is absent from Mycobacterium chelonae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(4): 1367-1376.
- [5] Esteban J, García-Coca M. Mycobacterium biofilms[J]. Front Microbiol, 2018, 8: 2651.
- [6] Malhotra R, Bala K, Gautam D, et al. Mycobacterium abscessus prosthetic joint infection following bilateral total knee arthroplasty[J]. IDCases, 2019, 17: e00542.
- [7] Nengue L, Diaz MAA, Sherman CE, et al. Mycobacterium abscessus prosthetic joint infections of the knee[J]. J Bone Jt Infect, 2019, 4(5): 223-226.
- [8] Spanyer JM, Foster S, Thum-DiCesare JA, et al. Mycobacterium abscessus: a rare cause of periprosthetic knee joint infection[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2018, 47(9).
- [9] Kim M, Ha CW, Jang JW, et al. Rapidly growing non-tuberculous mycobacteria infection of prosthetic knee joints: a report of two cases[J]. Knee, 2017, 24(4): 869-875.
- [10] Amit P, Rastogi S, Marya S. Prosthetic knee joint infection due to Mycobacterium abscessus[J]. Indian J Orthop, 2017, 51(3): 337-342.
- [11] Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, et al. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria: report of 8 cases and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(6): 687-694.
- [12] Pace V, Antinolfi P, Borroni E, et al. Treating primary arthroprosthesis infection caused by Mycobacterium abscessus subsp. abscessus[J]. Case Rep Infect Dis, 2019, 2019: 5892913.
- [13] Wang SX, Yang CJ, Chen YC, et al. Septic arthritis caused by Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium abscessus in a prosthetic knee joint: case report and review of literature[J]. Intern Med, 2011, 50(19): 2227-2232.
- [14] Henry MW, Miller AO, Kahn B, et al. Prosthetic joint infections secondary to rapidly growing mycobacteria: two case reports and a review of the literature[J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(6): 453-460.
- [15] Mushatt DM, Witzig RS. Successful treatment of Mycobacterium abscessus infections with multidrug regimens containing clarithromycin[J]. Clin Infect Dis, 1995, 20(5): 1441-1442.
- [16] Petrosniak A, Kim P, Desjardins M, et al. Successful treatment of a prosthetic joint infection due to Mycobacterium abscessus[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2009, 20(3): e94-e96.
- [17] Yinkey LM, Halsey ES, Lloyd BA. Successful tigecycline combination therapy for Mycobacterium abscessus infection of a total hip arthroplasty[J]. Infect Dis Clin Pract, 2010, 18: 269.
- [18] Park JW, Kim YS, Yoon JO, et al. Non-tuberculous mycobacterial infection of the musculoskeletal system[J]. Bone Joint J,

- 2014, 96-B(11): 1561-1565.
- [19] Ryu SW, Lee CK, Heo J, et al. A case of knee joint infection by *Mycobacterium abscessus*[J]. Korean J Clin Pathol, 2001, 21: 371.
- [20] Toms AD, Davidson D, Masri BA, et al. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Br, 2006, 88(2): 149-155.
- [21] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections[J]. N Engl J Med, 2004, 351(16): 1645-1654.
- [22] Beam E, Osmon D. Prosthetic joint infection update[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(4): 843-859.
- [23] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: an Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline [J]. Eur Respir J, 2020, 56(1):2000535.
- [24] Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) [J]. Thorax, 2017, 72(Suppl 2): S1-S64.
- [25] 中华医学会结核病学分会.非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):918-946.
- [26] Zambrano MM, Kolter R. Mycobacterial biofilms: a greasy way to hold it together[J]. Cell, 2005, 123(5): 762-764.
- [27] Clary G, Sasindran SJ, Nesbitt N, et al. Mycobacterium abscessus smooth and rough morphotypes form antimicrobial-tolerant biofilm phenotypes but are killed by acetic acid[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e01782-e01817.
- [28] Greendyke R, Byrd TF. Differential antibiotic susceptibility of Mycobacterium abscessus variants in biofilms and macrophages compared to that of planktonic bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(6): 2019-2026.
- [29] Swenson JM, Wallace RJ, Silcox V A, et al. Antimicrobial susceptibility testing of 5 subgroups of Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium chelonae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1985, 28: 807.
- [30] Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Susceptibilities of Mycobacterium fortuitum biovar. fortuitum and the two subgroups of Mycobacterium chelonae to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(4): 773-775.
- [31] Griffith DE, Aksent T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175(4): 367-416.
- [32] Bastian S, Veziris N, Roux AL, et al. Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the Mycobacterium abscessus group by erm(41) and rrl sequencing [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 775-781.
- [33] Shallom SJ, Moura NS, Olivier KN, et al. New real-time PCR assays for detection of inducible and acquired clarithromycin resistance in the Mycobacterium abscessus group [J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(11): 3430-3437.
- [34] Wallace RJ Jr, Meier A, Brown BA, et al. Genetic basis for clarithromycin resistance among isolates of Mycobacterium chelonae and Mycobacterium abscessus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(7): 1676-1681.
- [35] Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection [J]. J Clin Invest, 2011, 121(9): 3554-3563.
- [36] Choi GE, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense infection and inducible resistance [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(9): 917-925.
- [37] Maurer FP, Castelberg C, Quiblier C, et al. Erm(41)-dependent inducible resistance to azithromycin and clarithromycin in clinical isolates of Mycobacterium abscessus [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(6): 1559-1563.
- [38] Kasperbauer SH, De Groote MA. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections [J]. Clin Chest Med, 2015, 36(1): 67-78.
- [39] Flores VD, Siqueira FD, Mizdal CR, et al. Antibiofilm effect of antimicrobials used in the therapy of mycobacteriosis [J]. Microb Pathog, 2016, 99: 229-235.
- [40] Cholo MC, Steel HC, Fourie PB, et al. Clofazimine: current status and future prospects [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(2): 290-298.
- [41] McGuffin SA, Pottinger PS, Harnisch JP. Clofazimine in nontuberculous Mycobacterial infections: a growing niche [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(3): ofx147.
- [42] Shen GH, Wu BD, Hu ST, et al. High efficacy of clofazimine and its synergistic effect with amikacin against rapidly growing mycobacteria [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(4): 400-404.
- [43] 刘一典,沙巍.浅谈常见快速生长分枝杆菌病的治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):914-917.

收稿日期:2021-02-01 本文编辑:任洁