

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.03.023

· 综述 ·

骨科内置物相关感染的研究进展

Advances in orthopedic implant-related infection

李洪飞(LI Hong-fei), 潘朝晖(PAN Zhao-hui)

(中国人民解放军第 89 医院, 山东 潍坊 261021)

(Chinese People's Liberation Army 89th Hospital, Weifang 261021, China)

[关键词] 骨科; 内置物; 骨科内置物相关感染; 医院感染; 预防控制; 研究进展

[中图分类号] R181.3⁺2 R687.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)03-0275-05

骨科内置物主要包括骨折内固定装置和人工假体, 患者一旦感染, 若不能进行及时有效的治疗, 可能会发展为慢性骨髓炎。内置物相关性骨髓炎是关节置换和骨折固定的一个严重并发症。在很多情况下, 导致感染的细菌是人体永久或暂时性的菌群。内置物相关骨髓炎仅与皮肤上少数细菌菌种有关, 最常见的细菌是金黄色葡萄球菌, 其导致急性感染的特点是发热、局部肿胀和骨溶解。骨折内固定材料主要为暂时性使用, 骨折愈合后可以去除。人工关节主要替代不可逆的关节损害, 用于治疗骨关节炎或炎症性关节炎^[1]。内置物植入体内, 机体容易发生细菌、真菌感染。骨折内固定术后手术部位感染可致残或导致病死率增加^[2]。不同的骨折类型(闭合性或不同类型的开放骨折)骨折内固定术后感染风险为 0.4%~16.1%^[3]。在过去的几十年中, 很多新方法用于预防、诊断和治疗假体周围感染, 但是随着人工关节置换数量的增加, 以及抗菌药物耐药, 假体周围感染有增加的趋势^[4]。假体周围感染的经济负担增加, 原因是人工关节置换增加, 其次是由于假体的存在, 有可能发生血源性感染^[5]。假体周围感染的快速诊断非常重要, 延迟诊断可能导致人工假体不能保留^[6]。本文将从危险因素、分类、临床表现、诊断和内置物相关感染的治疗进行综述。

1 骨科内置物相关感染的危险因素

内置物相关感染主要是因为微生物在生物膜内

生长造成的^[7]; 手术时间 >3 h 者较手术时间短者感染率高, 失血 >1 000 mL 增加感染的风险^[8]; 手术过程需要外科设备或金属物, 增加 3%~6% 感染风险^[9]; 骨科设备相关感染总发生率为 0.5%~2%^[10]; 多切口、多部位手术的患者, 如另外需要植骨供区, 感染风险增加。据估计, 游离骨移植供区并发症发生率可达 20%; 与同一天手术相比, 分期、分次手术感染率增加; 年龄与感染率密切相关, 年龄 < 20 岁的患者感染率低于年龄 ≥ 20 岁的患者; 延长住院时间和营养不良可导致术后感染率增加^[9]。分期手术患者, 第二次手术后较高的感染率可能与第一次手术后身体状况的改变有关^[11]。失活的组织表面, 加上器械和血肿, 为细菌生长提供了理想的培养基, 手术创伤所致组织损伤的活性细胞因子的释放, 影响机体对细菌的反应。单独的细菌感染较混合感染更常见, 仅 8.3% 的术后感染患者同时存在革兰阳性和革兰阴性细菌感染^[9]。

2 分类

2.1 骨折内固定物相关感染分类 内固定物相关感染根据发病机制可分为外源性、血源性和接触性。外源性感染发生于围手术期或穿刺过程中, 如关节穿刺。人工关节置换手术后患者一生当中均可能发生血源性感染^[12]。骨折内固定血源性感染发生率低于人工关节^[13]。感染可根据手术和出现临床感染的间隔时间进行分类。早期感染通常由毒性强的

[收稿日期] 2016-08-18

[作者简介] 李洪飞(1980-), 男(汉族), 山东省潍坊市人, 主治医师, 主要从事创伤骨科、骨肿瘤和人工关节研究。

[通信作者] 潘朝晖 E-mail: lhfkw876@163.com

微生物所致,如金黄色葡萄球菌,在内置物植入 3 周内诊断;延迟感染由毒力相对较弱的细菌,如凝固酶阴性葡萄球菌,时间是 3~10 周;晚期感染发生于置入内固定物 10 周以后或者血源性感染或早期感染未充分治疗^[14]。

2.2 假体周围感染分类 传统的假体周围感染分类包括早期感染(术后<3 个月)、延迟感染(术后 3~24 个月)、晚期感染(术后>2 年)^[6]。但此分类方法不能用于治疗方案的制定。考虑到治疗的理念,Zimmerli 等推荐用新的分类方法^[15],分类如下。

(1)急性血源性:感染症状小于 3 周。(2)干预后早期感染:手术或关节穿刺后 1 个月内感染。(3)慢性感染:感染症状持续大于 3 周,超过干预后早期感染。急性血源性假体周围感染和术后早期假体周围感染 1 个月内通常可以保留内置物^[16]。相反慢性假体周围感染,生物膜黏附于内置物,不能用抗菌药物消除,所以内置物必须去除或更换^[6,17]。

3 临床表现

3.1 内固定物相关感染临床表现 93%的感染患者伤口有渗出^[18]。内置物相关感染的临床表现多样,不同的创伤或手术过程,不同的解剖部位、骨和周围软组织条件、细菌污染(创伤、手术)和感染时间间隔,不同病原微生物的类型患者临床表现不同。早期术后感染(小于 3 周)表现为持续的局部疼痛、红斑、肿胀、伤口愈合不良、大的血肿、渗出和发热。骨折内固定术后伤口愈合不良应高度怀疑早期感染,及早处理,第一步行清创术,目的是诊断和治疗。延迟(3~10 周)或晚期(≥ 10 周)感染是由于低毒力的细菌感染,如凝固酶阴性葡萄球菌,也可能是因为早期感染治疗不彻底所致,如患者伤口愈合不良,仅进行短期的抗菌药物治疗而未行清创术,早期感染的临床表现被抑制,在以后的时间再次出现。延迟和慢性感染表现为持续的疼痛和/或局部炎症表现,如红斑、肿胀或间断的流出脓液(窦道)。X 线表现为延迟愈合,假关节形成,骨质破坏或软组织钙化。

3.2 假体周围感染临床表现 源于血源性的急性假体周围感染主要继发于全身性感染,如脓毒症、皮肤和软组织感染、肺炎或小肠结肠炎^[5],仅 1/3 的患者为脓毒症。然而也可发生于未出现临床症状的菌血症后,以关节疼痛为首表现,无局部炎性表现。许多患者 C 反应蛋白水平 >75 mg/L^[19]。最常见的病原菌是金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌和革兰

阴性杆菌^[20]。早期术后假体周围感染主要是外源性获得的,发生于假体植入时或术后早期引流管拔除前。存在伤口渗出和裂开的患者感染机会明显升高,局部感染表现为疼痛。在外源性葡萄球菌感染的假体周围感染,体温 >38.3 °C 的仅占 1/4,有脓毒症表现的 $<10\%$ ^[19]。具有急性感染表现的患者,不管假体植入后多长时间,症状持续时间较短时保留内置物的可能性较大^[6]。慢性假体周围感染分为外源性或血源性感染。慢性血源性感染 ≥ 1 个月,细菌获得于围手术期,主要由于低毒力病原菌感染所致,包括凝固酶阴性葡萄球菌和丙酸杆菌,通常导致低级的感染,诊断通常较晚。慢性假体周围感染的特点是慢性关节渗出,由于炎症或内置物松动造成的疼痛,局部红斑和局部体温升高,偶尔出现间断性或持续性窦道。特别是常规检查 C 反应蛋白和/或血沉在术后不能恢复正常,在较高的水平浮动。

4 诊断

急性细菌性骨关节感染的早期诊断和及时治疗是避免并发症的关键环节^[21]。目前有很多实验室指标,如白细胞计数、血沉、C 反应蛋白、降钙素原(PCT)、白介素等用于感染的诊断,但其缺乏特异性。细菌培养和组织学检查诊断感染特异度相对较高,被誉为诊断细菌感染的“金标准”,但是细菌培养的敏感性偏低(40%~60%),且结果需要 2~3 d 才能获得^[22]。MRI 可识别术后感染炎性软组织和不正常的骨质改变,可帮助细菌感染的诊断,但是作为一个筛查工具,其价格昂贵,且可能受到内置物的干扰。近几年,很多生物标记物具有潜在的应用价值,包括诊断局部和全身性感染,鉴别细菌、真菌感染和病毒感染综合征或非感染,预测不同类型患者预后,加强抗菌药物治疗的管理。鉴别骨与关节无菌性炎症、细菌感染非常重要,一旦骨与关节感染诊断成立,及时治疗非常关键。延迟治疗可增加患者痛苦,延长住院时间,影响预后,甚至危及生命。然而,及时诊断细菌感染仍旧是挑战^[23],需具有高敏感性和特异性的生物标志物辅助诊断,同时指导抗菌药物使用。目前,在非骨科领域有充分的证据支持 PCT 作为一个诊断感染和预测预后的指标,具有高特异性^[24]。骨科应用相对较少,主要集中于关节和脊柱外科。X 线片结果落后于临床,但是在 3 d 内可发现软组织肿胀、丢失软组织平面,急性细菌感染时,骨溶解可在感染 7~14 d 检测到^[25]。

5 治疗

5.1 手术治疗内固定物相关感染 骨折感染的有效治疗经常需去除内固定物,但因丧失稳定性,可能产生反作用。早期丧失稳定性,可能影响感染的进程和骨缺损处骨的形成^[26]。在保留内置物的情况下,实施临床干预促进骨折愈合或许更有用的。骨髓炎仍是临床难题,且结果难以预料,尽管多次清创和延长抗菌药物的使用时间,治疗仍经常失败。内固定物相关感染的治疗目的是骨折愈合和预防慢性骨髓炎。与假体周围感染不同,根除感染不是内固定物相关感染治疗的主要目的,因为生物膜的存在不影响骨折愈合,骨折愈合后将内固定物去除感染可以完全治愈。骨折的稳定对于预防和治疗内置物相关感染非常关键^[27]。保留稳定的内固定物,治疗成功率为 68%~100%^[28],此结果可能是由于使用不同的抗菌药物导致的,因为抗菌药物对于治疗生物膜感染非常关键。

外科手术治疗的主要目的是清创和稳定。清创获取标本行微生物和组织学检查,另外,彻底清除脓液、坏死组织、死骨、脓肿膜和肉芽组织亦非常重要。若骨折仍然稳定,并且患者无脓毒症,内置物可以保留,否则内固定物必须去除,用另一个内固定物或外固定架重新固定。慢性骨髓炎合并皮肤软组织损害,则需联合使用矫形重建进行干预^[29]。

5.2 假体周围感染的外科治疗 传统的治疗方法分两步,首先清除坏死组织、骨水泥和所有假体材料;然后使用抗菌药物治疗,直至感染控制再次植入假体^[30]。此方法损伤较大,且常导致功能不理想,逐渐开始使用创伤更小的治疗方法,如一期清创更换假体和清创保留假体。若患者方法选择不当,失败率很高,如有窦道形成或假体松动的患者行保留假体手术^[31]。有学者总结不同类型假体周围感染的治疗方法^[16],包括 4 个治疗方案:(1)保留假体;(2)一期更换假体;(3)二期更换假体间断短期的间隔;(4)二期更换假体间隔长的间隔。根据此方法,患者只有急性血源性感染 3 周以内和早期感染可以保留假体^[15],其他患者假体必须去除以获得高的治愈率,所以快速诊断非常关键,上述诊断和治疗方法已在相关文献中^[32]进行报道。如果治疗方案选择适合,4 种治疗方法的治愈率超过 80%^[33]。不适合上述 4 种方法的患者,可以采取保守治疗,将假体去除不再植入,或目前用的较少的方法——截肢。另外,对于风险太高的手术,可以选择非手术治疗,长

期的应用抗菌药物进行治疗也是选择之一^[16]。

创伤最小的治疗方式或许是最理性的选择,因无对照组比较,不同治疗方法的推荐只是基于序列研究和专家推荐。

5.3 抗菌药物治疗 由于抗菌药物的广泛应用,越来越多的细菌耐药,细菌耐药成为一个全球性的问题。与其他感染,如肺炎或尿路感染不同,假体周围感染不会自愈,即便是长期使用抗菌药物也可能治疗失败^[34]。但若导致治疗失败的因素均考虑到,使用合适的抗菌药物,很多假体周围感染可以在保留假体的情况下治愈^[35]。内置物黏附的细菌存在于生物膜^[36],因生物膜内低氧和低葡萄糖,细菌在生物膜内处于静止期,治疗内置物相关感染应考虑到此特点。体外研究^[37]发现,大多数细菌具有最小杀菌浓度(MBC),MBC 在静止期较对数形成期明显升高。高的静态 MBC 和黏附于表面的细菌效果不佳,预示着抗菌药物治疗内置物相关感染的失败。截止目前,仅有 2 种抗菌药物对消灭生物膜内细菌有效,如利福平对于生物膜内的葡萄球菌,氟喹诺酮类对革兰阴性杆菌^[38]。假体周围感染抗菌药物治疗方法已有报道^[32],一些细菌亚群聚居于生物膜深处,此时细菌的代谢可降低到一定水平,导致抗菌药物疗效甚微^[39];另外,抗菌药物治疗应该在收集标本后或在麻醉诱导时使用^[40]。

5.4 生物膜感染的预防和治疗 生物膜是多数细菌适应性共同的正常反应,生物膜的形成是一个复杂的动态过程。通过独特群体感应,生物膜内不同的细菌,以及细菌与宿主免疫系统可以进行信息交流。生物膜在慢性感染或持续免疫反应的情况下形成,导致患者症状恶化,宿主组织破坏,几乎可涉及所有的器官和系统。医生掌握感染性疾病的特点,理解和掌握生物膜,将有利于进一步治疗外科感染。

绝大多数抗菌药物对治疗生物膜内细菌疗效有限,需要新的预防和治疗方法,其中内置材料阻止其表面生物膜的形成,是不错的方法。但以往研究^[41]发现,金属材料(钛与不锈钢)对于葡萄球菌感染的发生影响甚微。不同材料的内置物对细菌感染的敏感性相似,因为内置物置入后很快在其表面形成一种宿主的蛋白涂层,与组织液和血液接触。其中的一些蛋白,如纤维连接蛋白、纤维蛋白和层黏连蛋白是葡萄球菌的受体。实际上缺少宿主蛋白时,表面的特性改变细菌黏附,但暂无明确的体内实验^[42]。涂层蛋白对于病原微生物的黏附非常重要,含有单克隆抗体的内置物涂层比无黏着力的材料预防感染

效果更好^[43]。表面抗菌药物涂层或许可以预防感染,此理念已在中心静脉导管涂层(利福平/二甲胺四环素)中被证实。然而,必须考虑到抗菌药物的耐药风险,所以推荐其他非抗生材料,如银或抗菌肽。临床使用前的体外和体内实验进展良好^[44],但实际的临床数据较少。临床需要有效治疗生物膜感染的药物,群体感应移植 RNA III 抑制肽是此种复合物,但临床前期数据尚有争议。文献^[45]报道,此种肽只用于预防,对治疗已经形成的生物膜无效。分析生物膜内特定的关键性细菌基因或许可以找到一个对生物膜有效的药物,治疗内置物相关感染。

控制生物膜相关感染的挑战是迅速而精确地检测生物膜存在与否,以及嵌于其内的细菌类别。很多细菌的群体感应细菌信息交流机制控制其毒性、致病性和生物膜形成。群体感应细菌信息交流系统是发展抗菌剂的新目标,策略是通过干扰和指导群体感应细菌交流,包括组织信号生成,干扰信号播散,阻止信号接收,阻止内部信号反应系统^[46]。清除生物膜内细菌是一个难题,其中一个原因是机体的免疫系统不能识别。通过了解机制,希望能改善新的策略,强化生物膜感染的治疗。

6 结论

近年,为降低手术后感染做了许多努力,如建设层流手术室、术前使用抗菌药物,但开放骨折患者的感染率仍较高。“超级细菌”的出现,给感染的治疗和预防带来了新的挑战。

内固定物相关感染和假体周围感染有相似的临床特点。两者都是生物膜感染,经常伴发骨髓炎。内固定物感染血源性种植较少见,假体周围感染多见。内固定物相关感染,只要内固定物固定牢靠,内置物可保留。相反,假体周围感染只有在急性血源性感染或术后早期感染才可保留。利福平仍然是仅有的对生物膜内葡萄球菌感染有效的抗菌药物,氟喹诺酮仅对革兰阴性杆菌有效,外科清创应该按照规则实施。将来应用新的内置物涂层材料或许可以预防内置物感染,另外,需研发新的抗菌药物治疗已形成的生物膜。对于外科医生而言,开放性骨折术后感染仍然是一个挑战。

[参考文献]

[1] Jämsen E, Virta LJ, Hakala M, et al. The decline in joint re-

placement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy: a nationwide register-based study from 1995 through 2010 [J]. *Acta Orthop*, 2013, 84(4): 331 - 337.

- [2] Willey M, Karam M. Impact of infection on fracture fixation [J]. *Orthop Clin North Am*, 2016, 47(2): 357 - 364.
- [3] Zimmerli W. Antibiotic prophylaxis. AO principles of fracture management[M]. 3rd ed, New York: Thieme, 2007: 425 - 433.
- [4] Kapadia BH, Berg RA, Daley JA. Periprosthetic joint infection[J]. *Lancet*, 2016, 387(10016): 386 - 394.
- [5] Sendi P, Banderet F, Graber P, et al. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *J Infect*, 2011, 63(1): 17 - 22.
- [6] 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[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(1): e1 - e25.
- [7] Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, et al. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, 414(1): 69 - 88.
- [8] Thelander U, Larsson S. Quantitation of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate after spinal surgery [J]. *Spine*, 1992, 17(4): 400 - 404.
- [9] Beiner JM, Grauer J, Kwon BK, et al. Postoperative wound infections of the spine[J]. *Neurosurg Focus*, 2003, 15(3): E14.
- [10] Kaim AH, Gross T, von Schulthess GK. Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis[J]. *Eur Radiol*, 2002, 12(5): 1193 - 1202.
- [11] Dick J, Boachie-Adjei O, Wilson M. One-stage versus two-stage anterior and posterior spinal reconstruction in adults. Comparison of outcomes including nutritional status, complication rates, hospital costs, and other factors[J]. *Spine*, 1992, 17(8 Suppl): 310 - 316.
- [12] Law MD Jr, Stein RE. Late infection in healed fractures after open reduction and internal fixation[J]. *Orthop Rev*, 1993, 22(5): 545 - 552.
- [13] Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(4): 647 - 649.
- [14] Ochsner PE, Sirkin MS, Trampuz A. Acute infections. In: Ruedi TP, Buckely RE, Moran CG, eds. AO principles of fracture management [M]. 1st ed. Stuttgart and New York: Thieme, 2007: 520 - 540.
- [15] Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic implant associated infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. principles and practice of infectious diseases[M]. Philadelphia: Elsevier, 2014.
- [16] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(16): 1645 - 1654.
- [17] Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange: it all began

- here[J]. Bone Joint J, 2013, 95-B(11 Suppl A): 77-83.
- [18] Weinstein MA, McCabe JP, Camissa FP Jr. Postoperative spinal wound infection: a review of 2 391 consecutive index procedures[J]. J Spinal Disord, 2000, 13(5): 422-426.
- [19] Sendi P, Banderet F, Graber P, et al. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by *Staphylococcus aureus*[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(7): 1098-1100.
- [20] Sendi P, Christensson B, Uckay I, et al. Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections[J]. Hosp Infect, 2011, 79(1): 64-69.
- [21] Sukswai P, Kovitvanitcha D, Thumkunanon V, et al. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children; clinical characteristics and outcomes study[J]. J Med Assoc Thai, 2011, 94(3): 209-216.
- [22] Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al. Coakley G; Bacterial septic arthritis in adults [J]. Lancet, 2010, 375(9717): 846-855.
- [23] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions; past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9:107.
- [24] Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation[J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12(4): 393-396.
- [25] Capitano M, Kirkpatrick JA. Early roentgen observations in acute osteomyelitis [J]. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1970,108(3): 488-496.
- [26] Klein P, Schell H, Streitparth F, et al. The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions[J]. J Orthop Res, 2003,21(4): 662-669.
- [27] Worlock P, Slack R, Harvey L, et al. The prevention of infection in open fractures; an experimental study of the effect of fracture stability[J]. Injury, 1994, 25(1): 31-38.
- [28] Berkes M, Obremsky WT, Scannell B, et al. Maintenance of hardware after early postoperative infection following fracture internal fixation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(4): 823-828.
- [29] Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices [J]. Injury, 2006, 37(Suppl 2): S59-S66.
- [30] Westrich GH, Bornstein L, Brause BD, et al. Historical perspective on two-stage reimplantation for infection after total hip arthroplasty at Hospital for Special Surgery, New York City[J]. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2011, 40(11): E236-E240.
- [31] Krause R, Hoenigl M, Valentin T, et al. Debridement, antibiotic therapy, and implant retention in *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(12): 1842-1843.
- [32] Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(12): 1176-1184.
- [33] Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, et al. Outcome of prosthetic knee-associated infection; evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre[J]. Clin Microbiol Infect, 2006,12(5): 433-439.
- [34] Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention[J]. Clin Infect Dis,1997, 24(5): 914-919.
- [35] Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, et al. Gram-negative prosthetic joint infections; risk factors and outcome of treatment[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(7): 1036-1043.
- [36] Zimmerli W, Moser C. Pathogenesis and treatment concepts of orthopaedic biofilm infections[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012, 65(6): 158-168.
- [37] Corvec S, Furustrand T, U, Betrisey B, et al. Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(3): 1421-1427.
- [38] Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, 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[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(1): 350-355.
- [39] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections[J]. Science, 1999, 284(5418): 1318-1322.
- [40] Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, et al. Imaging guided bone biopsy for osteomyelitis; are there factors associated with positive or negative cultures [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1529-1534.
- [41] Hudetz D, Ursic Hudetz S, Harris LG, et al. Weak effect of metal type and ica genes on staphylococcal infection of titanium and stainless steel implants[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(12): 1135-1145.
- [42] Rochford ET, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(12): 1162-1167.
- [43] Provenza G, Provenzano M, Visai L, et al. Functional analysis of a murine monoclonal antibody against the repetitive region of the fibronectin-binding adhesin fibronectin-binding protein A and fibronectin-binding protein B from *Staphylococcus aureus*[J]. FEBS J, 2010, 277(21): 4490-4505.
- [44] Kazemzadeh-Narbat M, Lai BF, Ding C, et al. Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections[J]. Biomaterials,2013, 34(24): 5969-5977.
- [45] Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, et al. RNAIII inhibiting peptide against foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Infect, 2012, 65(9): 586-588.
- [46] Li Y, Tian X. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms[J]. Sensors(Basel), 2012, 12(3): 2519-2538.