

局部应用万古霉素粉末预防膝和髋关节置换术后手术部位感染有效性和安全性的 meta 分析

何家伟^{1a}, 王菁², 汪洋^{1b}, 纪保超^{1b}, 任昕宇³, 赵军^{1a*} (1.新疆医科大学第一附属医院, a.药学部, b.关节外科, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第八附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 3.新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830054)

摘要: 目的 系统评价局部应用万古霉素粉末预防膝和髋关节置换术后手术部位感染的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库, 筛选局部应用万古霉素预防膝和髋关节置换术后手术部位感染的临床研究, 应用 Cochrane 风险偏倚评估工具和纽卡斯尔-渥太华量表评估纳入文献的质量, 使用 RevMan 5.4 软件进行 meta 分析。结果 最终纳入 20 篇文献, 共 34 900 例患者, 包括 1 项前瞻性随机对照研究、2 项前瞻性队列研究、17 项回顾性队列研究。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, 局部应用万古霉素粉末的试验组能够降低术后假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 的总体发生率 [OR=0.44, 95%CI(0.35~0.56), $P<0.000\ 01$], 浅表感染的总体发生率 [OR=0.27, 95%CI(0.19~0.41), $P<0.000\ 01$]。进一步依据手术部位 (膝关节和髋关节)、手术方式 (初次和翻修) 的不同进行亚组分析, 结果显示, 试验组的 PJI 发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。有 11 篇文献报道了不良反应, 试验组的总体不良反应发生率 (7.68%) 高于对照组 (5.68%), 差异有统计学意义 [OR=1.47, 95%CI(1.14~1.89), $P=0.003$]。结论 现有证据提示, 局部应用万古霉素粉末能够降低初次和翻修的膝和髋关节置换术后 PJI 和浅表感染的发生率, 但也可能增加切口无菌性并发症等不良反应的风险。

关键词: 全膝关节置换; 全髋关节置换; 万古霉素; 假体周围感染; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)06-0812-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224325

引用本文: 何家伟, 王菁, 汪洋, 等. 局部应用万古霉素粉末预防膝和髋关节置换术后手术部位感染有效性和安全性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 812-822.

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Intrawound Vancomycin Powder for Preventing Surgical Site Infections in Total Knee and Total Hip Arthroplasty

HE Jiawei^{1a}, WANG Jing², WANG Yang^{1b}, JI Baochao^{1b}, REN Xinyu³, ZHAO Jun^{1a*} (1.The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Orthopaedics, Urumqi 830054, China; 2.Department of Pharmacy, The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3.College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of intrawound vancomycin powder for preventing surgical site infections in total knee and total hip arthroplasty. **METHODS** Computer retrieval of PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Database, Chinese Biomedical Literature Database, The clinical research about intrawound vancomycin in total knee arthroplasty(TKA) and total hip arthroplasty(THA) for the prevention of surgical site infections were screened. The quality of included studies was assessed using the Cochrane risk bias assessment tool and the Newcastle-Ottawa Scale. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **RESULTS** Finally, 20 literature were included, including 1 prospective randomized controlled trial, 2 prospective cohort study, and 17 retrospective cohort study, with a total of 34900 patients. Meta-analysis showed that interventional group had a decreased total rate of prosthetic joint infection(PJI)[OR=0.44, 95%CI(0.35~0.56), $P<0.000\ 01$] and superficial infection[OR=0.27, 95%CI(0.19~0.41), $P<0.000\ 01$] compared with control group. Subgroup analysis showed that TKA and THA, primary and revision patients who received intrawound vancomycin had lower rates of PJI, the differences were statistical significance($P<0.05$). Meta-analysis of 11 studies reported adverse reaction suggested that the total rate of adverse reactions in the intervention group(7.68%) was higher than that in the control group(5.68%) with significant differences[OR=1.47, 95%CI(1.14~1.89), $P=0.003$]. **CONCLUSION** The current

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2022D01C240); 新疆维吾尔自治区药学会科研基金项目 (YXH202124)

作者简介: 何家伟, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 252611797@qq.com 共同第一作者: 王菁, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 307754053@qq.com *通信作者: 赵军, 女, 硕士, 主任药师 E-mail: zhaojun700326@163.com

literature suggests that intrawound vancomycin can decrease the rate of PJI and superficial infection in primary and revision TKA and THA, however, it may increase risk of aseptic wound complications and other adverse reaction.

KEYWORDS: total knee arthroplasty; total hip arthroplasty; vancomycin; prosthetic joint infection; meta-analysis

关节置换术是治疗终末期关节疾病的主要方法,可有效缓解疼痛症状,恢复关节功能,改善患者生活质量^[1-3]。尽管随着关节置换手术的技术提高和围术期预防措施的完善,术后手术部位感染(surgical site infections, SSIs)的发生率日益降低,但随着手术患者不断增多,发生 SSIs 的总病例数也呈上升趋势^[4]。SSIs 包括浅表感染和假体周围感染(prosthetic joint infection, PJI)^[5-6]。尤以 PJI 是关节置换术后一种灾难性的并发症,常需多次手术和长疗程的抗感染治疗,给患者带来沉重的经济负担^[1,7-10]。

葡萄球菌属是关节置换术 SSIs 的主要致病菌^[10-11],且耐甲氧西林葡萄球菌所致 PJI 的比例逐渐增加^[11-12]。标准的围术期预防方案一般是在切口前静脉给予一、二代头孢菌素,对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染高发医院的高危患者可静脉给予万古霉素预防 SSIs^[13]。而近年来,越来越多的文献报道,术中创面内局部应用万古霉素粉剂可以降低关节置换术^[6,14-17]、脊柱手术等骨科手术术后 SSIs 发生率。相关 meta 分析的研究结果表明局部应用万古霉素能够显著降低脊柱手术术后 SSIs 的发生率^[18-21],但其预防关节置换术后 SSIs 的有效性尚存争议^[17]。此外,局部应用万古霉素粉末也可能增加切口无菌性并发症等不良反应的发生风险^[6,14]。最后,此前已发表的 meta 分析文献均未纳入中文文献^[6,14-17],因此,本研究拟全面筛选中文和英文文献,对现有数据进行 meta 分析,以期更好地评价局部应用万古霉素预防膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)和髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)术后 SSIs 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 依据 PICOS(population, intervention, comparison, outcome, study)原则制定纳入标准,具体如下:研究对象为接受初次和翻修的全膝关节和全髋关节置换术的患者。干预措施为试验组术中创面内局部应用万古霉素粉末,对照组术中创面内未局部应用万古霉素粉末。结局指标为①主要指标为 PJI 和浅表感染发生率;②次要指标为任何可能与干预措施相关的不

良反应发生率。研究类型为所有研究类型,语种为中文和英文。

1.1.2 排除标准 下述研究将被排除:①缺乏局部用万古霉素粉末对照组;②随访时间<3个月;③指南或共识、会议论文、综述、评论、社论、信件、meta 分析、重复发表的,以及未见刊的文献;④病例报告;⑤数据无法提取或合并的文献;⑥动物研究或体外研究。

1.2 检索策略及筛选

计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库,检索时限为建库至 2022 年 12 月 4 日。采用主题词结合自由词进行检索,然后通过多次预检确定最终检索策略。同时,追溯纳入研究的参考文献,手工检索进行补充。英文主题词包括:“arthroplasty, replacement, knee”“arthroplasty, replacement, hip”“vancomycin”“vancomycin powder”“topical”“local”“intrawound”。中文主题词包括“膝关节置换术”“髋关节置换术”“万古霉素”。

将所有检索到的文献导入 EndNote X 9.1,由 2 名研究者独立阅读题目和摘要进行初筛、阅读全文进行复筛,最终确定纳入的文献。当文献筛选结果出现分歧时,由 2 名研究者协商判定或交由第 3 人判定。

1.3 文献质量评估和数据提取

文献质量评估和数据提取由 2 名研究者独立完成,意见分歧时由第 3 人判定。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)采用 Cochrane 协作网偏倚风险工具^[22]进行评估,分别从随机序列生成方式、分配隐藏、是否对受试患者及研究人员实施盲法、结局的评测是否采用盲法、结局数据的完整性、选择性报道,以及是否存在其他偏倚 7 个方面进行评估。队列研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)文献质量评价量表^[23]进行评价,包括研究人群选择(4分)、组间可比性(2分)及结果测量(3分)3个方面,满分 9 分,评分≥5 分(中、高质量)的文献将纳入 meta 分析。提取数据包括第一作者、出版时间、研究类型、手术部位、手术类型、样本

量、干预措施、静脉预防用药描述、PJI 定义、浅表感染定义、随访时间和结局指标。

1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.4 进行 meta 分析。纳入研究的异质性采用 Cochrane's Q 检验进行分析,并结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间不存在统计学异质性 ($P>0.1$, 且 $I^2<50\%$), 采用固定效应模型进行 meta 分析, 反之则表示存在统计学异质性, 需分析异质性的来源, 并采用随机效应模型进行 meta 分析。计算合并的比值比 (odds ratio, OR), 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。使用漏斗图评价发表偏倚, 采用 Egger's 检验评价漏斗图的对称性。对不同手术部位 (TKA 和 THA)、不同

手术类型 (初次关节置换术和翻修关节置换术) 术后 PJI 的发生率进行亚组分析, 进一步探索可能从局部用药中获益的特定亚群患者。

2 结果

2.1 文献检索流程及纳入研究的基本信息

根据检索策略初检获得文献 611 篇, 追溯参考文献后, 人工补充检索 2 篇文献^[24-25]。经过筛选, 最终纳入 20 篇文献^[25-44] 进行 meta 分析 (图 1), 共 34900 例患者, 包括 TKA 患者 25440 例, THA 患者 9460 例, 有 17830 例接受了局部万古霉素治疗。研究类型包括 1 项前瞻性 RCT、2 项前瞻性队列研究、17 项回顾性队列研究。外文文献 16 篇, 中文文献 4 篇。纳入研究的基本信息见表 1。

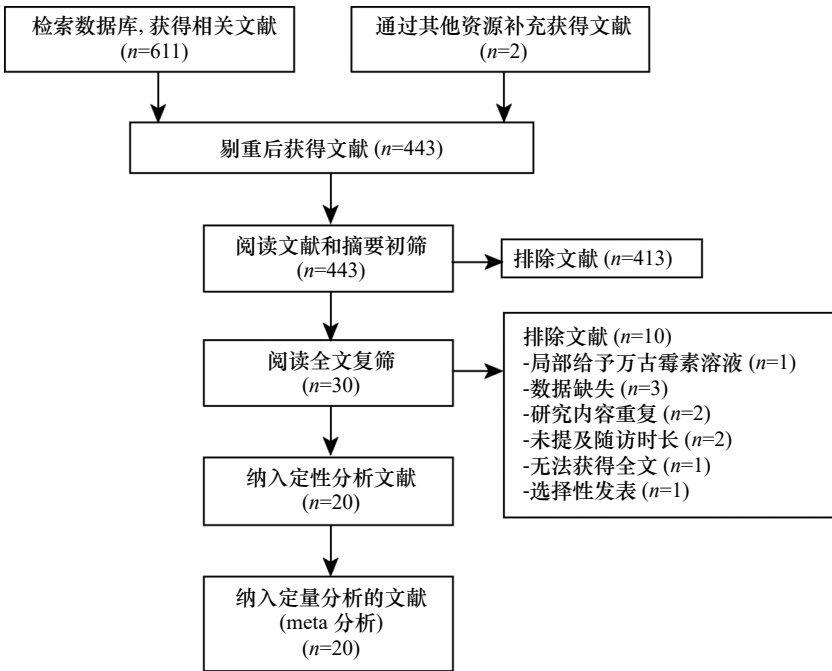


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram for literature search

表 1 纳入研究的基本信息

Tab. 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

纳入研究	研究类型	手术类型	干预措施	静脉预防用药	随访时间	PJI定义	浅表感染定义
Assor 2010 ^[26]	前瞻性队列研究	初次TKA	1~2 g VA关节囊内	术前头孢唑林 0.5 g, 术后 2 g·d ⁻¹ , 48 h	>2年	未提及	未提及
田丰2017 ^[27]	回顾性队列研究	初次TKA 初次THA	1 g VA关节囊内	术前头孢唑林 1 g, 术后 1 g, q8h, 48 h	2年	IDSa	未提及
Otte 2017 ^[28]	回顾性队列研究	初次TKA 初次THA 翻修TKA 翻修THA	1 g VA关节囊内	标准系统预防方案	3个月	MSIS	未提及
Khatrri 2017 ^[29]	回顾性队列研究	初次TKA	1 g VA关节囊内	术前头孢唑林 1.5 g, q12h, 至拔除引流管	>6个月	清创、静脉注射 抗生素治疗, 或 二期翻修	口服抗菌药物治疗
Dial 2018 ^[30]	回顾性队列研究	初次THA	1 g VA关节囊内外	术前头孢唑林 2 g, 术后 24 h 停药	>3个月	ICM	口服抗菌药物, 不需手术

续表 1

纳入研究	研究类型	手术类型	干预措施	静脉预防用药	随访时间	PJI定义	浅表感染定义
Patel 2018 ^[31]	回顾性队列研究	初次TKA	1 g VA关节囊内	术前1剂头孢菌素	>3个月	MSIS 或细菌培养 阳性	伤口细菌培养阳性
Riesgo 2018 ^[32]	回顾性队列研究	翻修TKA 翻修THA	深浅筋膜各1 g VA	根据感染微生物围术期 预防用药, 至少持续 6周		MSIS	未提及
Winkler 2018 ^[33]	回顾性队列研究	初次TKA 初次THA 翻修TKA 翻修THA	2 g VA关节囊内	初次: 术前头孢唑林, 术 后3剂; 翻修: 术前VA, 直到术 中培养阴性	术前>6个月	MSIS	未提及
杨勇志2019 ^[34]	回顾性队列研究	初次THA	0.6 g VA 囊内, 0.4 g 囊内外	术前2 g头孢唑林	>3个月	ICM	口服抗生素, 不需 手术
常文举2019 ^[35]	回顾性队列研究	初次TKA	1 g VA关节囊内	术前2 g 头孢唑林, 术后1年		ICM	抗菌药物治疗, 无 需手术
Hanada 2019 ^[36]	回顾性队列研究	初次TKA	1 g VA关节囊内	1 g, q12h, 48 h 术前2 g 头孢唑林, 术 后1 g, q12h, 48 h	术前≥1年	ICM	未提及
Koutalos 2020 ^[37]	前瞻性队列研究	初次TKA 初次THA	2 g VA关节囊内	未提及	≥2年	MSIS	WHO标准
Matziolis 2020 ^[38]	回顾性队列研究	初次TKA 初次THA	1 g VA关节囊内	术前2 g头孢唑林	1年	MSIS	未提及
Xu 2020 ^[39]	回顾性队列研究	初次TKA	0.5 g VA关节囊内	术前1 g 头孢唑林, 术 后24 h内2剂	术前≥1年	ICM	抗菌药物治疗, 无 需手术
Yavuz 2020 ^[40]	回顾性队列研究	初次TKA	2 g VA关节囊内	术前2 g头孢唑林	≥2年	ICM	未提及
Iorio 2020 ^[41]	回顾性队列研究	初次TKA 初次THA 翻修TKA 翻修THA	1 g VA 深筋膜, 1 g 浅筋膜	围术期给予广谱抗菌药 3个月		MSIS	未提及
Aljuhani 2021 ^[25]	回顾性队列研究	初次TKA	2 g VA关节囊内	未提及	3个月	未提及	未提及
Tahmasebi 2021 ^[42]	回顾性队列研究	初次TKA	1 g VA关节囊内	未提及	≥1年	ICM	切口红斑、发热、 瘙痒, 或疼痛加 重
Buchalter 2021 ^[43]	回顾性队列研究	初次TKA	深浅筋膜各1 g VA	术前2 g 头孢唑林, 持 续24 h	术前≥1年	MSIS	未提及
李想2021 ^[44]	前瞻性RCT	初次TKA	1 g VA关节囊内	术前2 g 头孢唑林, 术 后1 g, q12h, 48 h	术前1年	未提及	未提及

注: VA-万古霉素; IDSA-美国感染病学会; MSIS-肌肉与骨骼感染协会; ICM-国际共识会议; WHO-世界卫生组织。
Note: VA-vancomycin; IDSA-Infections Diseases Society of America; MSIS-Musculoskeletal Infection Society; ICM-International Consensus Meeting; WHO-World Health Organization.

2.2 文献质量评估

使用 Cochrane 协作网偏倚风险工具对仅有的1项 RCT 研究^[44]进行评估, 研究显示该项研究提及采用“随机数字表法”、未提及分配隐藏及盲法实施措施、结局指标无缺失、无选择性报道情况, 也未见其他偏倚, 见图 2。所有队列研究的 NOS 评分均>5 分, 见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效性 纳入研究中 PJI 和浅表感染数据见表 3。纳入的 20 篇文献均报道了 PJI, 对于全部初次和翻修的 TKA 和 THA 患者, 试验组的 PJI 总体发生率 (0.69%) 低于对照组 (1.68%), 差异有统计学意义 [OR=0.44, 95%CI(0.35~0.56), $P<0.000\ 01$], 研究结果间无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P=0.53$), 见

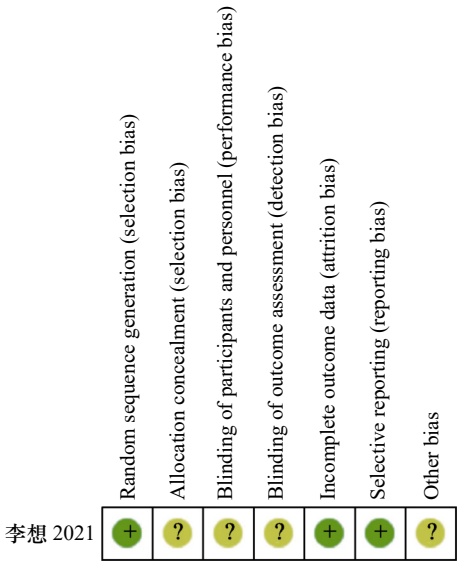


图 2 纳入 RCT 研究的偏倚风险图
Fig. 2 Risk of bias assessment for the included RCT study

表 2 队列研究的 NOS 文献质量评估结果

Tab. 2 Newcastle-Ottawa scale quality assessment of included cohort studies					分				
纳入研究	人群选择	可比性	暴露	总分	纳入研究	人群选择	可比性	暴露	总分
Assor 2010 ^[26]	4	2	3	9	Hanada 2019 ^[36]	4	1	3	8
田丰2017 ^[27]	4	2	2	8	Koutalos 2020 ^[37]	4	1	3	8
Otte 2017 ^[28]	4	1	3	8	Matziolis 2020 ^[38]	4	1	3	8
Khatri 2017 ^[29]	4	1	1	6	Xu 2020 ^[39]	4	2	3	9
Dial 2018 ^[30]	4	2	3	9	Yavuz 2020 ^[40]	4	2	3	9
Patel 2018 ^[31]	4	2	2	8	Iorio 2020 ^[41]	4	2	2	8
Riesgo 2018 ^[32]	4	1	2	7	Aljuhani 2021 ^[25]	4	2	3	9
Winkler 2018 ^[33]	3	2	2	7	Tahmasebi 2021 ^[42]	4	2	2	8
杨勇志2019 ^[34]	4	2	2	8	Buchalter 2021 ^[43]	4	2	2	8
常文举2019 ^[35]	4	2	2	8					

表 3 纳入研究中 PJI 和浅表感染数据

Tab. 3 PJI and superficial infection information of included studies										例
纳入研究	总例数			试验组			对照组			
	合计	PJI	浅表感染	合计	PJI	浅表感染	合计	PJI	浅表感染	
初次TKA	22 928	211	107	14 708	84	47	8 220	127	60	
Assor 2010 ^[26]	135	3	3	62	0	1	73	3	2	
田丰2017 ^[27]	217	5	2	146	1	1	71	4	1	
Otte 2017 ^[28]	792	3	0	400	1	0	392	2	0	
Khatri 2017 ^[29]	115	10	3	51	4	1	64	6	2	
Patel 2018 ^[31]	243	2	0	187	0	0	56	2	0	
Winkler 2018 ^[33]	343	18	0	191	6	0	152	12	0	
常文举2019 ^[35]	290	8	8	178	5	5	112	3	3	
Hanada 2019 ^[36]	202	12	0	110	5	0	92	7	0	
Koutalos 2020 ^[37]	259	3	0	83	1	0	176	2	0	
Matziolis 2020 ^[38]	4 121	46	0	650	2	0	3 471	44	0	
Xu 2020 ^[39]	855	5	19	437	0	6	418	5	13	
Yavuz 2020 ^[40]	976	9	0	474	4	0	502	5	0	
Aljuhani 2021 ^[25]	98	1	0	49	0	0	49	1	0	
Tahmasebi 2021 ^[42]	2 024	13	68	1 710	7	32	314	6	36	
Buchalter 2021 ^[43]	12 066	69	0	9 884	47	0	2 182	22	0	
李想2021 ^[44]	192	4	4	96	1	1	96	3	3	
翻修TKA	253	24	0	115	5	0	138	19	0	
Otte 2017 ^[28]	126	2	0	53	0	0	73	2	0	
Winkler 2018 ^[33]	91	8	0	46	1	0	45	7	0	
Riesgo 2018 ^[32]	36	14	0	16	4	0	20	10	0	
初次或翻修TKA	2 259	45	0	649	10	0	1 610	35	0	
Iorio 2020 ^[41]	2 259	45	0	649	10	0	1 610	35	0	
TKA合计	25 440	280	107	15 472	99	47	9 968	181	60	
初次THA	6 749	76	8	1 450	10	3	5 299	66	5	
田丰2017 ^[27]	170	1	1	103	1	0	67	0	1	
Otte 2017 ^[28]	534	7	0	282	3	0	252	4	0	
Dial 2018 ^[30]	265	8	3	137	1	1	128	7	2	
Patel 2018 ^[31]	217	2	1	161	1	1	56	1	0	
Winkler 2018 ^[33]	230	2	0	133	1	0	97	1	0	
杨勇志2019 ^[34]	300	4	3	143	0	1	157	4	2	
Koutalos 2020 ^[37]	209	2	0	59	1	0	150	1	0	
Matziolis 2020 ^[38]	4 824	50	0	432	2	0	4 392	48	0	
翻修THA	306	19	0	144	5	0	162	14	0	
Otte 2017 ^[28]	188	5	0	81	0	0	107	5	0	
Riesgo 2018 ^[32]	38	6	0	20	2	0	18	4	0	
Winkler 2018 ^[33]	80	8	0	43	3	0	37	5	0	
初次或翻修THA	2 405	34	0	764	9	0	1 641	25	0	
Iorio 2020 ^[41]	2 405	34	0	764	9	0	1 641	25	0	
THA合计	9 460	129	8	2 358	24	3	7 102	105	5	

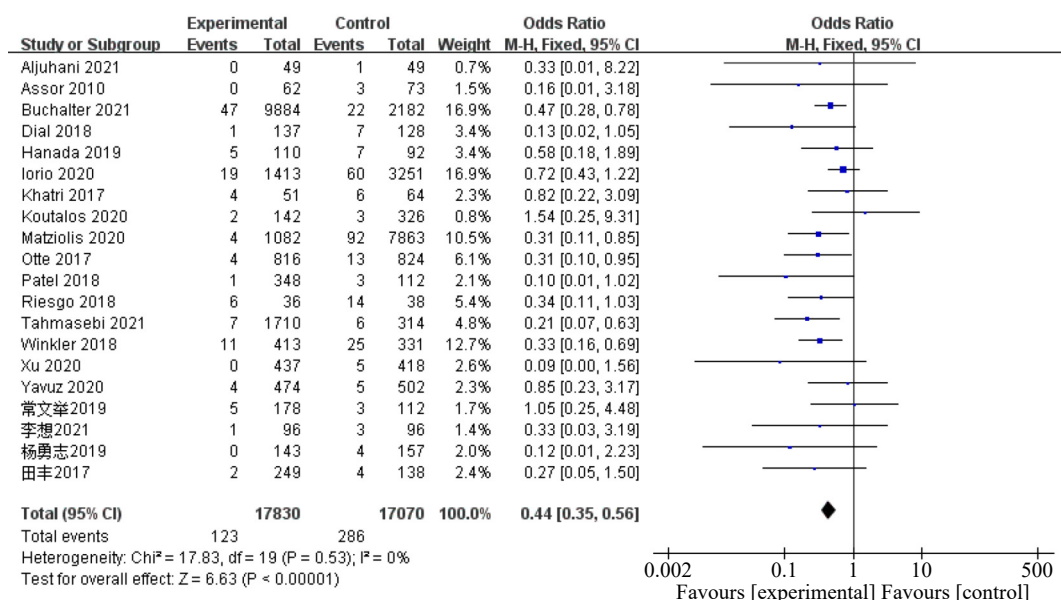


图 3 PJI 总体发生率的森林图
Fig. 3 Forest plot of the total rate of PJI

图 3。20 篇文献的漏斗图基本对称，提示存在发表偏倚可能性较小见图 4，Egger's 检验 ($P=0.076$) 进一步表明纳入文献没有发表偏倚。

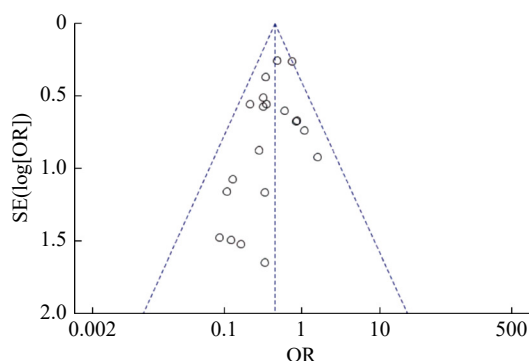


图 4 纳入研究的漏斗图
Fig. 4 Funnel plot of included studies

相关研究显示不同手术部位、不同手术方式术后 PJI 的发生率并不相同。初次 TKA 和 THA 术后 PJI 发生率分别为 1% 和 2%，翻修关节置换术比初次关节置换术术后更容易发生感染，PJI 发生率为 4%^[45-46]。为了进一步检验局部应用万古霉素对上述特定亚群患者术后发生 PJI 的影响，本研究对不同手术部位 (TKA 和 THA)、不同手术类型 (初次和翻修) 患者的 PJI 发生率进行亚组分析。结果显示，对于 TKA 和 THA 见图 5，初次和翻修患者见图 6，试验组的 PJI 发生率均低于对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，研究间均无统计学异质性 ($I^2=0\%$, $P>0.1$)。亚组分析表

明，局部应用万古霉素粉末可以降低 TKA 和 THA、初次和翻修亚群患者术后 PJI 的发生率。尤其有 10 篇文献报道了浅表感染^[26-27,29-31,34-35,39,42,44]，meta 分析结果表明，试验组的 PJI 总体发生率 (1.47%) 低于对照组 (4.03%)，差异有统计学意义 [$OR=0.27$, 95%CI (0.19~0.41), $P<0.000\ 01$]，研究结果间统计学异质性较低 ($I^2=26\%$, $P=0.20$)，见图 7。

2.3.2 安全性 有 11 篇文献^[27,30-32,34-37,39-40,44] 报道了不良反应，提及的不良反应包括急性肾损伤、切口无菌性并发症、切口愈合时间延长、皮疹等过敏反应、血细胞减少、深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 或肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)、脑血管事件、急性心肌梗死，见表 4。主要的不良反应为切口无菌性并发症和切口愈合时间延长。切口无菌并发症主要包括血肿、糜烂、渗出、切口开裂等情况。进一步的 meta 分析结果显示，试验组的总体不良反应发生率 (7.68%)>对照组 (5.68%)，差异有统计学意义 ($OR=1.47$, 95%CI (1.14~1.89), $P=0.003$)，研究结果间统计学异质性较低 ($I^2=36\%$, $P=0.11$)，见图 8，表明局部应用万古霉增加了术后并发症发生风险。

3 讨论

目前，在 TKA 和 THA 手术中局部应用万古霉素粉末的安全性和有效性仍存在争议，部分 meta 分析的研究结果显示局部应用万古霉素可降

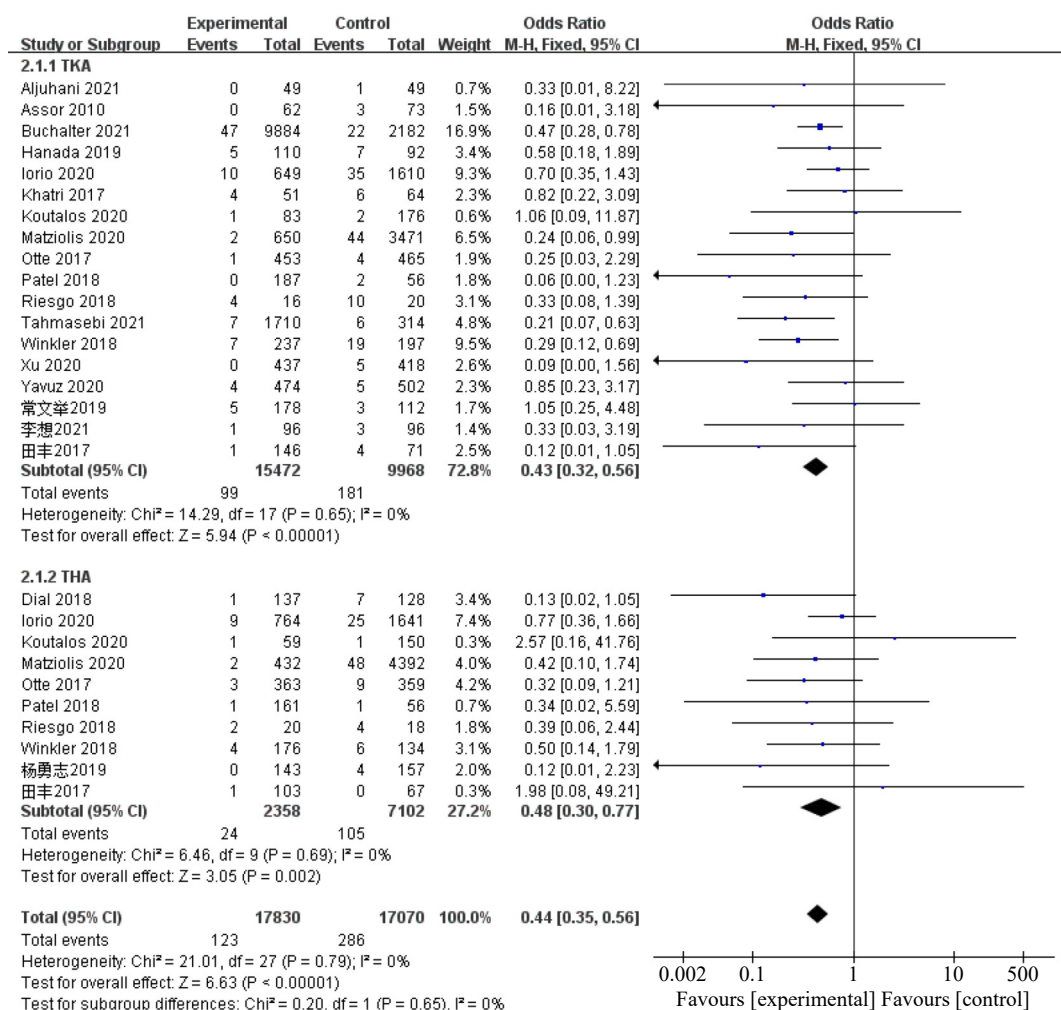


图5 接受TKA和THA患者PJI发生率的森林图
Fig. 5 Funnel plot of the rate of PJI in TKA and THA

低初次和翻修的TKA和THA术后发生PJI的风险^[6,16-17]，而Wong等^[15]的系统评价结果则显示大多数证据没有证明局部应用万古霉素能降低PJI风险，而且安全性问题的证据不足(缺乏足够的研究来检测过敏、耳毒性和肾毒性等与万古霉素相关的并发症，随访时间不足)。此外，上述研究未纳入中文文献^[6,15-17]，因此，本次meta分析全面纳入了中文和英文文献，提取了文献中任何可能与万古霉素相关的不良反应，结果显示，切口局部应用万古霉素粉末能够降低初次和翻修的TKA和THA术后PJI和浅表感染发生率，但同时增加了术后并发症的风险。

本研究发现的并发症不良反应涉及切口无菌性并发症(血肿、糜烂、渗出、开裂)、切口愈合时间延长、急性肾损伤、皮疹等过敏反应、血细胞减少、下肢DVT或PE、脑血管事件、急性心肌梗死。对于切口无菌性并发症，通常需要采用

冲洗清创、灌洗、重新缝合等手段进行处理^[31,36]。此外，局部应用万古霉素还可能延迟切口的愈合。导致上述局部并发症的具体机制尚不明确，可能同万古霉素诱发的机体或局部炎症反应相关^[6,35]。肾毒性、皮疹等过敏反应、血细胞减少不良反应，通常可通过临床对症处理后缓解^[27,30-31]。下肢DVT是骨科大手术常见的并发症，血栓脱落可出现PE，病死率较高^[47-48]，但纳入的相关文献并未对局部用药同栓塞症的关联性进行深入探讨^[34-35,40]，二者关联目前尚不明确。同样，Yavuz等^[40]的研究还报道了脑血管事件、急性心肌梗死不良反应的发生，但其与局部应用万古霉素的相关性不能确定。另外，此前相关文献提出的局部应用万古霉素可能造成假体磨损，诱发微生物谱发生改变，有利于革兰氏阴性菌的定值，引发耐药菌的生成，以及影响骨细胞活性等诸多潜在不良反应，虽然在本次meta分析中未见记录报道，但是

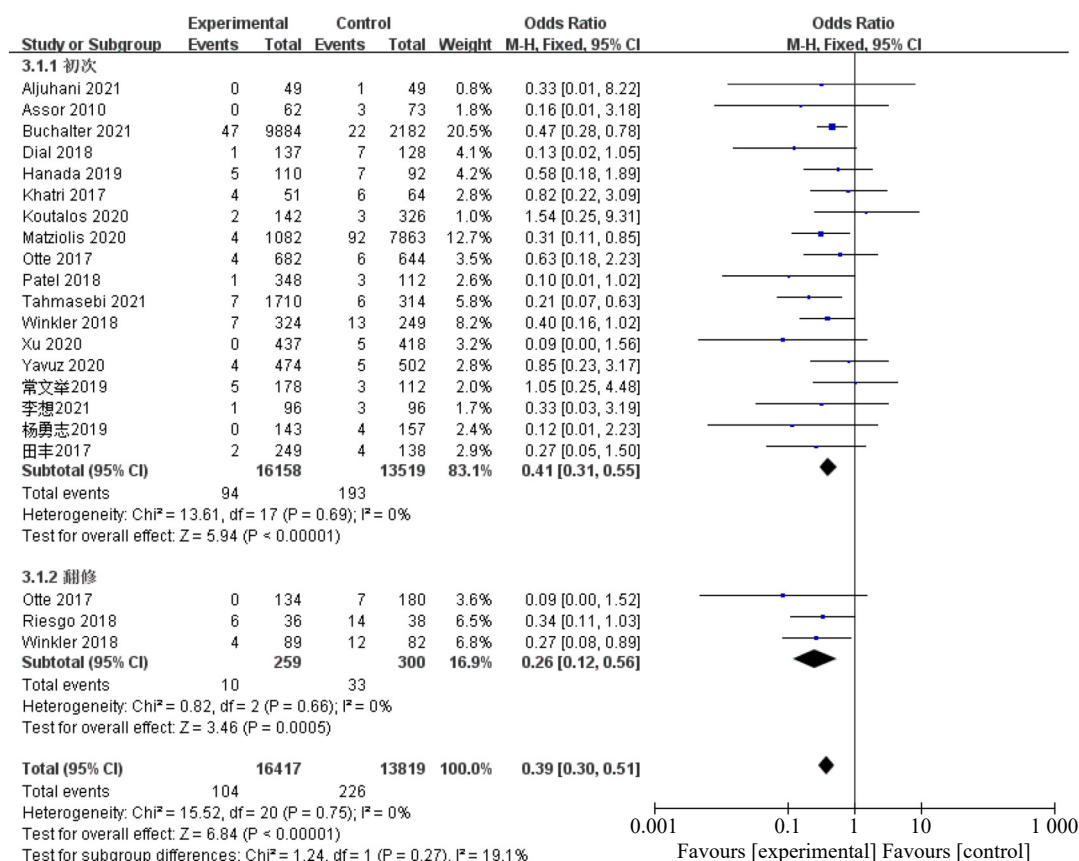


图6 接受初次和翻修关节置换术患者PJI发生率的森林图

Fig. 6 Funnel plot of the rate of PJI in primary and revision total joint arthroplasty

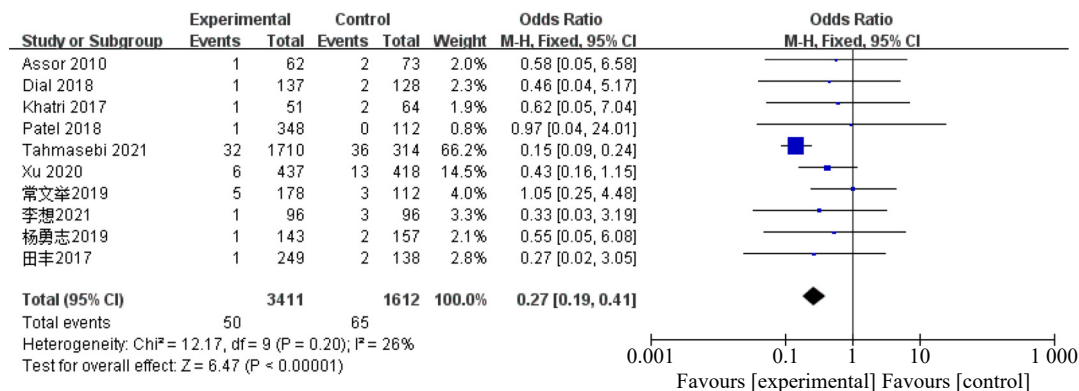


图7 浅表感染总发生率的森林图

Fig. 7 Forest plot of the total rate of superficial infection

也不应被忽视，需要进一步探究。

本研究存在一定的缺陷，主要在于缺少高质量的循证研究，纳入的研究仅有一项前瞻性RCT，大部分为回顾性队列研究。这些回顾性队列研究缺乏随机化，病例数量仍相对较少，对实验过程中的某些混杂因素缺乏有效控制，如手术医师团队、手术时长、术前营养情况、术后并发症等，这些因素都可能影响研究的结局指标，从

而产生偏倚。其次，纳入的研究对PJI和浅表感染的定义没有统一的标准，有部分研究没有提及具体的定义内容^[25-28,32-33,36,38,40-41,43-44]，从而增加了偏倚风险。

综上所述，对于初次和翻修的TKA和THA患者，局部应用万古霉素粉未能够降低术后PJI和浅表感染发生率，但同时也增加了术后并发症发生风险。该项干预措施的长期有效性和安全

表 4 纳入研究的不良反应的基本信息

Tab. 4 Basic information on adverse reactions included in the study

纳入研究	不良反应例数(试验组 : 对照组)							
	切口无菌性并发症	切口愈合时间延长	肾毒性	皮疹等过敏反应	血细胞减少	下肢DVT或PE	脑血管事件	急性心肌梗死
Dial 2018 ^[30]			0 : 3					
田丰2017 ^[27]			1 : 0	3 : 2	3 : 0			
Patel 2018 ^[31]	1 : 0		1 : 0					
Riesgo 2018 ^[32]			1 : 5					
杨勇志2019 ^[34]		2 : 0		1 : 2		6 : 5		
常文举2019 ^[35]	13 : 5	16 : 3				6 : 4		
Hanada 2019 ^[36]	13 : 4	14 : 3						
Koutalos 2020 ^[37]		1 : 5						
Xu 2020 ^[39]	40 : 32	29 : 23						
Yavuz 2020 ^[40]	3 : 4					3 : 3	1 : 2	2 : 0
李想2021 ^[44]	8 : 4	8 : 3						

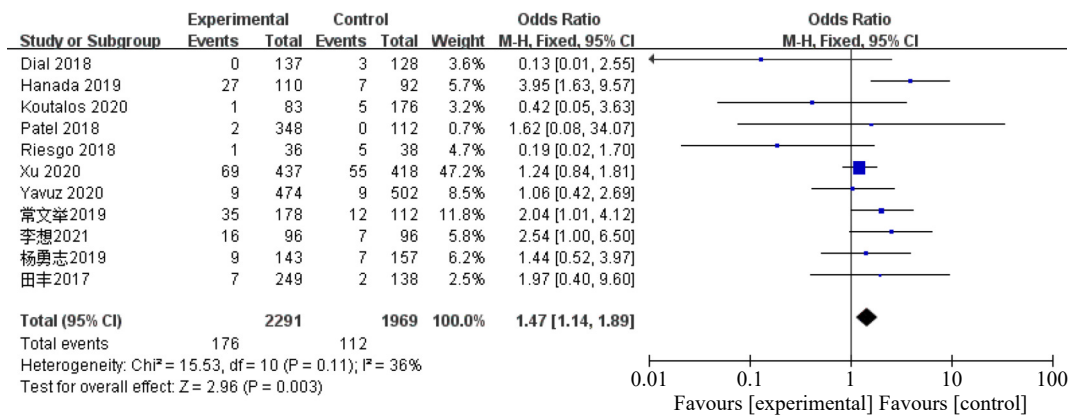


图 8 不良反应总体发生率的森林图

Fig. 8 Forest plot of the total rate of adverse reaction

性仍需要更高质量的 RCT 进一步评估。另外，还需注意的是，术中局部应用万古霉素涉及关节置换术围术期预防性抗菌药物使用和管理方面的问题，局部用药并不符合目前国内外围术期预防用药相关指南建议^[13,49]，且还属于超说明书用药，因此如若临床开展此项操作，应严格遵循医疗机构“注册药品的未注册用法”等相关规定，保障医患权益。

REFERENCES

- [1] OSMON D R, BERBARI E F, BERENDT A R, et al. Executive summary: Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(1): 1-10.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 云南省创伤骨科临床医学中心. 中国髋关节置换入路选择临床实践指南 (2021 年版)[J]. *中华关节外科杂志 (电子版)*, 2021, 15(6): 651-659.
- [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 北京医学会骨科专业

委员会关节外科学组. 中国全膝关节置换术围手术期疼痛管理指南 (2022)[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(6): 965-985.

- [4] CAO L, ZHOU Y G. Clinical practice and thinking of artificial hip joint[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 259-312.
- [5] LIU Y B, SHI D Q, XU X Q, et al. Risk factors analysis for prosthetic joint infections after primary hip and knee arthroplasty[J]. *Chin J Jt Surg (中华关节外科杂志: 电子版)*, 2017, 11(6): 593-599.
- [6] XU H, YANG J L, XIE J W, et al. Efficacy and safety of intrawound vancomycin in primary hip and knee arthroplasty[J]. *Bone Joint Res*, 2020, 9(11): 778-788.
- [7] ARIZA J, COBO J, BARAIA-ETXABURU J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2017, 35(3): 189-195.
- [8] 曹力. 人工关节置换术后假体周围感染的诊治现状及展望[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(5): 321-325.
- [9] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 《中国 PJI 诊断和治疗指南》编写委员会. 中国人工关节感染诊断与治疗指南[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(6): 430-442.

- [10] PAPADOPOULOS A, RIBERA A, MAVROGENIS A F, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(3): 294-301.
- [11] CHEN Z, ZHOU Z K. Progress in diagnosis and treatment of periprosthetic infection after hip and knee replacement[J]. *J Pract Orthop(实用骨科杂志)*, 2017, 23(3): 247-251.
- [12] CHEN J L, HUANG T Y, HSU W B, et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from periprosthetic joint infections[J]. *Pathogens*, 2022, 11(7): 719.
- [13] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 25.
- [14] SAIDAHMED A, SARRAJ M, EKHTIARI S, et al. Local antibiotics in primary hip and knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2021, 31(4): 669-681.
- [15] WONG M T, SRIDHARAN S S, DAVISON E M, et al. Can topical vancomycin prevent periprosthetic joint infection in hip and knee arthroplasty? A systematic review[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2021, 479(8): 1655-1664
- [16] PENG Z, LIN X Y, KUANG X L, et al. The application of topical vancomycin powder for the prevention of surgical site infections in primary total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis[J]. *Orthop Traumatol*, 2021, 107(4): 102741.
- [17] MOVASSAGHI K, WANG J C, GETTLEMAN B S, et al. Systematic review and meta-analysis of intrawound vancomycin in total hip and total knee arthroplasty: A continued call for aProspective randomized trial[J]. *J Arthroplasty*, 2022, 37(7): 1405-1415. e1.
- [18] SHU L, MUHEREMU A, SHOUKEER K, et al. Prophylactic application of vancomycin powder in preventing surgical site infections after spinal surgery[J]. *World Neurosurg*, 2023(171): e542-e553.
- [19] TIAN B, HE Y, HAN Z, et al. Effect of powdered vancomycin on stopping surgical site wound infections in neurosurgery: A meta-analysis[J]. *Int Wound J*, 2023, 20(4): 1139-1150.
- [20] SHAN S, TU L Y, GU W F, et al. A meta-analysis of the local application of vancomycin powder to prevent surgical site infection after spinal surgeries[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(7): 300060520920057.
- [21] LUO H, REN Y, SU Y, et al. Intraoperative vancomycin powder to reduce surgical site infections after posterior spine surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. *EFORT Open Rev*, 2022, 7(2): 109-121.
- [22] Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. (2022-08-04) [2022-12-04]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [23] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [24] CRAWFORD D A, BEREND K R, ADAMS J B, et al. Decreased incidence of periprosthetic joint infection in total hip arthroplasty with use of topical vancomycin[J]. *ReconRev*, 2018, 8(1): 21-26.
- [25] ALJUHAN W S, ALANAZI A M, ALGHAFEEES M A, et al. The efficacy of vancomycin powder in total knee arthroplasty: A single-center study[J]. *Saudi Med J*, 2021, 42(5): 550-554.
- [26] ASSOR M. Noncemented total knee arthroplasty with a local prophylactic anti-infection agent: A prospective series of 135 cases[J]. *Can J Surg*, 2010, 53(1): 47-50.
- [27] TIAN F, ZHANG J E, YI Y. Efficacy and safety of vancomycin for local application in the prevention of prosthetic joint infection[J]. *Pract Pharm Clin Remedies(实用药物与临床)*, 2017, 20(10): 1152-1155.
- [28] OTTE J E, POLITI J R, CHAMBERS B, et al. Intrawound vancomycin powder reduces early prosthetic joint infections in revision hip and knee arthroplasty[J]. *Surg Technol Int*, 2017(30): 284-289.
- [29] KHATRI K, BANSAL D, SINGLA R, et al. Prophylactic intrawound application of vancomycin in total knee arthroplasty[J]. *J Arthrosc Jt Surg*, 2017, 4(2): 61-64.
- [30] DIAL B L, LAMPLEY A J, GREEN C L, et al. Intrawound vancomycin powder in primary total hip arthroplasty increases rate of sterile wound complications[J]. *Hip Pelvis*, 2018, 30(1): 37-44.
- [31] PATEL N N, GUILD G N, KUMAR A R. Intrawound vancomycin in primary hip and knee arthroplasty: A safe and cost-effective means to decrease early periprosthetic joint infection[J]. *Arthroplasty Today*, 2018, 4(4): 479-483.
- [32] RIESGO A M, PARK B K, HERRERO C P, et al. Vancomycin povidone-iodine protocol improves survivorship of periprosthetic joint infection treated with irrigation and debridement[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(3): 847-850.
- [33] WINKLER C, DENNISON J, WOOLDRIDGE A, et al. Do local antibiotics reduce periprosthetic joint infections? A retrospective review of 744 cases[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2018, 9(Suppl 1): S34-S39.
- [34] YANG Y Z. The clinical study of vancomycin powder in preventing periprosthetic joint infection after primary total hip arthroplasty[D]. Changchun: Jilin University, 2019: 1-35.
- [35] CHANG W J, DING H, ZHOU P H, et al. Effectiveness analysis of the local application of vancomycin powder in primary total knee arthroplasties[J]. *Chin J Gen Pract(中华全科医学)*, 2019, 17(12): 2013-2015, 2019.
- [36] HANADA M, NISHIKINO S, HOTTA K, et al. Intrawound vancomycin powder increases post-operative wound complications and does not decrease periprosthetic joint infection in primary total and unicompartmental knee arthroplasties[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(7): 2322-2327.
- [37] KOUTALOS A A, DRAKOS A, FYLLOS A, et al. Does intra-wound vancomycin powder affect the action of intra-articular tranexamic acid in total joint replacement?[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(5): E671.
- [38] MATZIOLIS G, BRODT S, BÖHLE S, et al. Intraarticular vancomycin powder is effective in preventing infections following total hip and knee arthroplasty[J]. *Sci Rep*, 2020(10): 13053.
- [39] XU X X, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Role of intra-wound powdered vancomycin in primary total knee arthroplasty[J].

- Orthop Traumatol Surg Res, 2020, 106(3): 417-420.
- [40] YAVUZ I A, OKEN O F, YILDIRIM A O, et al. No effect of vancomycin powder to prevent infection in primary total knee arthroplasty: A retrospective review of 976 cases[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(9): 3055-3060.
- [41] IORIO R, YU S, ANOUSHIRAVANI A A, et al. Vancomycin Powder and dilute povidone-iodine lavage for infection prophylaxis in high-risk total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(7): 1933-1936.
- [42] TAHMASEBI M N, VAZIRI A S, VOSOUGHI F, et al. Low post-arthroplasty infection rate is possible in developing countries: Long-term experience of local vancomycin use in Iran[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 199.
- [43] BUCHALTER D B, KIRBY D J, TEO G M, et al. Topical vancomycin powder and dilute povidone-iodine lavage reduce the rate of early periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2021, 36(1): 286-290. e1.
- [44] 李想, 丁海. 膝关节骨性关节炎病人全关节置换术中局部应用万古霉素的疗效分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(4): 405-407, 412.
- [45] 彭兆祥, 郑慷, 沈延东, 等. 关节假体感染的诊断及诊断技术的发展现状[J]. 中华外科杂志, 2013, 51(12): 1124-1127.
- [46] YAN K C, WANG K, HU J T, et al. Distribution characteristics of pathogens and treatment of peri-prosthetic joint infection after artificial joint replacement[J]. *Chin J Infect Control*(中国感染控制杂志), 2022, 21(6): 546-553.
- [47] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65-71.
- [48] ZHOU W, CAO F Q, ZENG R Y, et al. Expert consensus on diagnosis, prevention and treatment of peripheral venous thrombosis in traumatic orthopedics patients (2022)[J]. *Chin J Trauma*(中华创伤杂志), 2022, 38(1): 23-31.
- [49] BRATZLER D W, DELLINGER E P, OLSEN K M, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(3): 195-283.
- 收稿日期: 2022-12-30
(本文责编: 曹粤锋)