

· 综述 ·

开放获取

## 假体周围感染生物膜清除的研究进展<sup>△</sup>

张琳<sup>1</sup>, 李国<sup>2</sup>, 吕贵荣<sup>2\*</sup>, 彭笳宸<sup>1\*</sup>

(1. 遵义医科大学附属医院骨科, 贵州遵义 563003; 2. 毕节市第一人民医院骨科, 贵州毕节 551700)

**摘要:** 人工关节置换术在临床上应用广泛, 假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 是其灾难性并发症。生物膜是细菌在生物医学材料表面形成的特殊膜样结构, 它保护细菌免受抗生素和免疫系统的影响, 使根除变得困难。其引起的致病菌耐药是术后 PJI 迁延不愈的原因之一, 也是 PJI 治疗的焦点。目前 PJI 总的治疗效果不理想, 仍然存在着较高的失败率, 与这种高失败率相关的原因是缺乏一种安全、有效、易实施的方法来清除细菌生物膜。因此, 本文将从物理清除、化学清除、生物清除三方面对生物膜的清除策略进行综述, 以期为 PJI 的临床治疗提供思路。

**关键词:** 假体周围感染, 生物膜, 抗菌肽, 分散素 B

**中图分类号:** R687 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 23-2152-06

**Research progress of biofilm clearance in prosthetic joint infection // ZHANG Lin<sup>1</sup>, LI Guo<sup>2</sup>, LV Gui-rong<sup>2</sup>, PENG Jia-chen<sup>1</sup>. 1. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China; 2. Department of Orthopedics, The First People's Hospital of Bijie City, Bijie 551700, China**

**Abstract:** Artificial joint replacement is widely used in clinical practice, while periprosthetic joint infection (PJI) is its catastrophic complication. Biofilms are special membrane-like structures that bacteria form on the surface of biomedical materials that protect them from antibiotics and the immune system, making eradication difficult. The drug resistance of pathogenic bacteria caused by PJI is one of the reasons for postoperative PJI persistence, and it is also the focus of PJI treatment. At present, the overall therapeutic effect of PJI remains not ideal with a high failure rate, which is related to the lack of a safe, effective and easy implement method to remove the bacterial biofilm. Therefore, this paper will review the removal strategies of biofilm from physical removal, chemical removal and biological removal, in order to provide a reference for the clinical treatment of PJI.

**Key words:** periprosthetic joint infection, biofilm, antimicrobial peptide, dispertin B

假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 是髋关节和膝关节置换术的常见严重并发症。随着人口老龄化、体重指数和合并症的增加<sup>[1, 2]</sup>, PJI 的发生率将大幅增加。目前 PJI 的治疗通常为抗生素和手术干预相结合。抗生素主要包括葡萄糖菌敏感抗生素万古霉素及利奈唑胺<sup>[3]</sup>; 而手术方式包括清创保留假体、一期翻修和二期翻修。程永刚等<sup>[4]</sup>的回顾性分析也指出, 术中彻底清创、术后全身足量敏感抗生素应用是急性 PJI 治疗的关键。然而清创保留假体的失败率较高, 而作为治疗 PJI “金标准”的二期翻修手术的成功根除率约为 90%<sup>[5]</sup>, 换言之, 翻修术后仍有部分患者因感染复发或未控制等原因面临再次手术的失败。生物膜作为上述灾难的罪魁祸首一直是人们

研究的焦点, 随着抗菌药物耐药性的普遍增加, 特别是在大多数抗菌药物对生物膜相关病原菌的治疗效果不佳的情况下, 关节假体表面细菌生物膜的清除策略在临床上显得至关重要。因此, 本文从物理清除、化学清除和生物清除 3 个方面综述了近年来抗生物膜治疗的研究进展, 以期为临床防治 PJI 提供思路。

### 1 物理清除

防治细菌生物膜形成的物理方法指用外部压力破坏生物膜, 迫使被包裹的细胞挣脱, 从而消除生物膜。这些外部压力包括超声波、电流和抗菌光动力等。

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100254

<sup>△</sup>基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81760400)

作者简介: 张琳, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨感染, (电子信箱) zhualin121@sina.com

\* 通信作者: 彭笳宸, (电子信箱) pengjiachen@139.com; 吕贵荣, (电子信箱) 13885729710@163.com

### 1.1 超声波

低频超声具有波束指向性和治疗深部组织而无损伤等优点，是一种有效治疗生物膜感染的方法<sup>[6]</sup>。这种方法利用超声在假体表面产生震荡，让生物膜产生微型空泡从而破坏生物膜胞外聚合物的结构。近十年来，超声技术逐渐成为一种实用有效的清除种植体表面生物膜的方法。Wang 等<sup>[7]</sup>研究发现，低频低强度超声可显著增加生物膜的通透性，而 Wu 等<sup>[8]</sup>将在钛合金上生长的金黄色葡萄球菌生物膜暴露于脉冲灌注及直接接触式低频超声，用共聚焦显微镜观测生物膜量，结果表明，二者单独使用对生物膜均有明显的去除作用，联合使用则生物膜去除效果更佳。此外，超声也可改善生物膜对抗生素的通透性<sup>[6]</sup>，增加抗生素的敏感性，通过与抗生素结合，大大减少金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的生物膜形成<sup>[9]</sup>。有研究表明，当超声作用于细菌生物膜时，破坏和刺激现象同时存在，这可能与超声频率和强度、涉及的细菌种类、用于超声扩散的材料以及空化效应的存在有关<sup>[10]</sup>。由于以上原因，需要在超声生物膜清除领域进行更多的研究，解决最佳的杀菌时间、超声波频率和强度、减少对周围组织的损伤等诸多困难，以优化这种方法并在未来将其转化为临床实践。

### 1.2 电刺激

通过施加低电流也可以使生物膜从假体表面分离，由于水的电解，在阴极产生氢气，在阳极产生氧气，这些气体的形成可以破坏生物膜<sup>[11]</sup>。此外，电流可增强生物膜细胞的通透性，导致细胞中抗生素摄取增加<sup>[12]</sup>。Canty 等<sup>[13]</sup>在体外评价了阴极电压控制电刺激（cathodic voltage-controlled electrical stimulation, CVCES）与抗生素联合治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA）和铜绿假单胞菌的抗菌效果，结果表明，在抗生素存在的情况下，CVCES 对根除 MRSA 和铜绿假单胞菌的作用增强，二者有协同作用，并呈一定程度的依赖性。而 Weeks 等<sup>[14]</sup>通过体外和体内研究发现延长 CVCES 治疗时间及联合万古霉素可显著减少 MRSA 生物膜内细菌，有效治疗骨科植入物相关感染。CVCES 技术作为一种很有希望的预防和根除种植体相关感染的抗菌策略，未来有望用于关节置换术后预防细菌生物膜感染。

### 1.3 抗微生物光动力疗法

抗微生物光动力疗法（antimicrobial photodynamic therapy, APDT）是一种非侵入性治疗方法，这种疗法包括两个步骤：首先光敏剂与生物膜基质结合，然

后在光照射下产生光激发分子，与环境氧反应生成活性氧，从而引发多靶点损伤<sup>[15]</sup>，攻击多种生物膜成分，导致其崩解。在体外，APDT 在生物膜根除方面显示出良好的效果，其对微生物细胞可多靶向损伤且不会诱导耐药性，同时与抗生素联合使用也有效<sup>[16, 17]</sup>。研究表明，APDT 在 PJI 模型中有效地消除了不同材料表面生长的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和铜绿色假单胞菌成熟生物膜<sup>[18, 19]</sup>。由于具有快速的杀菌活性和较低的细菌耐药性，在翻修手术中可以考虑使用 APDT 对去除植入物后的感染区域进行消毒<sup>[18]</sup>。目前，APDT 已被证明在体内模型如小鼠植入物、生物膜相关伤口、烧伤等有效。然而，APDT 的应用有一定的局限性，如过度积累的光敏剂会在非目标区域引起烧伤、红肿、疼痛和肿胀。因此，该技术主要应用于局部而不是全身。最后还需要进一步的研究来评估 APDT 与其他抗菌疗法联合使用的疗效以及潜在的不良反应。

## 2 化学清除

### 2.1 靶向生物膜成分

细菌生物膜组成复杂，大致由 1/3 的微菌落和 2/3 细菌分泌的基质构成，包括多糖、蛋白质、DNA、RNA、肽聚糖和脂类等，它们参与细菌生物膜的形成并维持其结构。至今，多种酶以此为靶点被用于降解细胞外基质从而破坏生物膜。

#### 2.1.1 分散素 B

分散素 B 是一种多糖水解酶，能特异性降解聚 N-乙酰氨基葡萄糖（poly-N-acetylglucosamine, PNAG），而 PANG 在生物膜的形成和积累中发挥关键作用。Eddenden 等<sup>[20, 21]</sup>将分散素 B 的活性位点突变体与荧光蛋白融合，生成结合 PNAG 的探针，用于监测生物膜形成时 PNAG 的产生和定位，这项研究使得未来在成熟生物膜背景下研究 PNAG 更简便，也更有利于对生物膜清除策略的探索。既往研究已证明分散素 B 不仅能抑制游离细菌形成生物膜，还能促使黏附在生物材料表面的成熟生物膜脱离，也能与抗生素协同清除成熟生物膜。然而，这些研究多是单一酶对特定菌种生物膜的影响，忽略了细菌生物膜基质组成的多样性。为此，Poilvache 等<sup>[22]</sup>设计了一种包含分散素 B 同系物在内的三酶聚合物处理在钛合金上生长的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和大肠杆菌的成熟生物膜，结果表明，这种三酶聚合物可显著减少生物膜量且与抗生素联合处理这些生物膜时

具有协同作用。这项研究或可应用于 PJI 的局部给药,例如向关节腔内注射广谱酶混合物和抗生素。未来应在更精细的模型,如动物 PJI 模型中,进行进一步研究,解决 PJI 环境下遇到的多种复杂的病原菌生物膜感染。

### 2.1.2 蛋白酶 K

蛋白酶 K 是一种丝氨酸蛋白酶,它由金黄色葡萄球菌产生,有助于生物膜的分解过程。其通过靶向生物膜相关蛋白分散金黄色葡萄球菌生物膜,且与抗生素一起处理时具有协同作用<sup>[23]</sup>。Karygianni 等<sup>[24, 25]</sup>使用不同浓度的 DNase I 和蛋白酶 K 单独及联合处理多种细菌生物膜,结果表明, DNase I 和蛋白酶 K 处理可显著降低生物膜厚度,影响生物膜结构完整性,从而消除生物膜,但二者均不会影响生物膜细菌总数。这就意味着这两种酶仅与 eDNA 和细胞外基质蛋白相互作用,而不会穿透细菌细胞膜杀灭细菌。因此,它们仍应与传统抗菌药物联合使用,以达到生物膜分散后杀灭细菌的目的。

### 2.1.3 D-氨基酸

D-氨基酸由 Kolodkin-Gal 等<sup>[26]</sup>在枯草芽孢杆菌的生物膜研究中发现。其对细菌生物膜的分散作用是通过改变细菌肽聚糖成分的结构,从而改变胞外聚合物构象,促进细菌生物膜从生物材料表面脱离。研究表明, D-氨基酸能够在体外生物膜试验中显著根除金黄色葡萄球菌生物膜<sup>[27, 28]</sup>。除了抗生物膜活性外, D-氨基酸还能增加细菌对抗生素的敏感性。Li 等<sup>[29]</sup>将金黄色葡萄球菌感染的大鼠暴露于 D-氨基酸及万古霉素,通过结晶紫染色和扫描电镜观察检测 D-氨基酸的抗生物膜能力,并通过细菌培养评价其辅助抗生素杀灭细菌的能力,结果表明,二者联合通过促进生物膜分散,提高了抗菌活性。D-氨基酸可有效分散金黄色葡萄球菌生物膜,但本身无抗菌活性,通过与抗菌药物联合应用,可起到先分散生物膜后杀菌的互补效果,从而为 PJI 的治疗提供了一种有效的策略,是 PJI 潜在的有效治疗方法。目前, D-氨基酸作用机制尚不明确,且研究多集中于体外实验,体内实验较少,未来的研究应更多在动物体内探索它们对 PJI 常见病原菌生物膜的消除作用。

### 2.1.4 脱氧核糖核酸酶

脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonuclease, DNase) 是一种内切酶,它能裂解嘧啶附近的磷酸二酯键。如前所述,胞外 DNA (extracellular DNA, eDNA) 对生物膜稳定性很重要, DNase 可以从生物膜中去除 eDNA,特别是在细菌附着和生物膜形成的初始阶

段<sup>[30]</sup>,而 DNase 对 eDNA 的去除可促进抗生素分子的渗透,显著提高抗生素对细菌生物膜的杀灭效果,降低生物膜生物量<sup>[31]</sup>。Li 等<sup>[32]</sup>将 DNase I 和万古霉素负载在水凝胶上,在 MRSA 感染的骨质疏松性干骺端骨折模型中评估体内疗效。其结果表明, DNase I 和万古霉素的双重释放可有效消除 MRSA 感染,防止生物膜形成。另有研究表明,含有 Dnase 的涂层可增加对金黄色葡萄球菌生物膜的抗菌活性<sup>[33]</sup>,如今, Dnase I 涂层已被用于现代医疗设备,其固定在材料表面可以减少细菌粘附。随着抗生素耐药性的不断提升,参考 Li 等研究经验,可在 DNase I 涂层中增加敏感抗菌药物,覆于关节假体等生物材料表面,以抑制生物材料植入物周围细菌的扩散及防止细菌生物膜的形成,为 PJI 的治疗提供一种有效的新方法。

## 2.2 抗菌肽

抗菌肽 (antimicrobial peptide, AMP) 又称宿主防御肽,它有多种抗菌特性,包括强效、快速和广谱抗菌活性及强抗生物膜活性,同时又可杀灭生长缓慢或代谢不活跃的微生物<sup>[34]</sup>。至今已发现许多不同种 AMP 并表现出免疫调节特性和抗生物膜活性<sup>[35]</sup>,它们可与抗生素联合使用,产生协同作用以对抗生物膜。Huang 等<sup>[36]</sup>设计了一种工程抗菌肽 PLG0206,实验证明 PLG0206 对浮游和生物膜状态下的多种多重耐药菌病原体具有快速杀菌、广谱活性,且可以独立消除或减少不同的细菌生物膜。Kang 等<sup>[37]</sup>的体外实验结果显示,抗菌肽 LL-37 可快速消除金黄色葡萄球菌生物膜,在根除生物膜和治疗假体关节感染方面具有潜在的临床应用价值。未来,可在骨关节假体表面涂覆 AMP 防止细菌的粘附,削弱生物膜结构,在治疗 PJI 上发挥巨大优势。然而,抗菌肽在临床应用中也存在许多障碍,例如:其往往对真核细胞表现出一定程度的溶血或细胞毒性,易被蛋白酶水解而不能在体内稳定存在<sup>[38]</sup>。此外,生产成本低、药物开发周期长等限制其临床应用的问题也亟待解决。

## 2.3 金属离子

金属离子能够杀死生物膜细菌并且抑制生物膜的形成及诱导生物膜分散,某些纳米粒子如银、氧化锌、铜、铁、镓等具有显著的抗微生物活性,它们释放金属离子,随后产生活性氧攻击生物膜成分,显示出成为抗生素和其他抗微生物剂替代品的潜力。Hashimoto 等<sup>[39, 40]</sup>在体外及小鼠体内通过研究含银羟基磷灰石涂层和万古霉素对 MRSA 生物膜形成的影响,认为两者在减少 MRSA 生物膜形成方面具有协

同作用，可用于预防和治疗 PJI。最近的一项研究发现，硝酸镓和四环素单独使用具有杀菌作用，两者联合使用可明显抑制铜绿假单胞菌生物膜的形成<sup>[41]</sup>。因此，镓作为破坏生物膜的靶点，具有开发为有效治疗生物膜感染药物的潜力。

### 3 生物清除

#### 3.1 噬菌体疗法

噬菌体是一种侵袭细菌的病毒，具有严格宿主特异性。它能够破坏细菌宿主，从而阻止生物膜的形成；也可以穿透已形成的生物膜，消除生物膜结构，同时高效杀灭驻留的致病菌。此外，其与抗生素联合治疗在减少生物膜方面也显著有效<sup>[42]</sup>，二者的结合减少了细菌耐药性。因此，可以利用噬菌体结合抗生素，在提高抗菌效果的同时，预防细菌对抗菌药物的耐药性。目前，在临床上已有多例应用噬菌体辅助外科手术和抗生素治疗 PJI 患者的成功案例<sup>[43-46]</sup>，其可以直接注射至关节腔或者在清创、翻修术后应用于关节局部，在增加 PJI 治疗成功率的同时，预防感染复发。作为为数不多已应用于临床的靶向抗菌药物，它被证实具有良好的疗效和生物安全性，且目前已有商品化的制剂，相信不久的将来，利用噬菌体管理 PJI 将会发挥巨大作用。然而，噬菌体治疗的临床应用是在个体化基础上进行的，抗生素辅助治疗的结果也各不相同；而且噬菌体抗菌谱窄，只能用于特定的病原体 PJI。尽管如此，噬菌体辅助外科手术和抗生素的应用在 PJI 治疗中确实很有潜力，需要进一步确定其最佳给药途径、剂量和治疗持续时间。

#### 3.2 PLYSS2

PLYSS2 是一种噬菌体衍生的溶酶，具有肽聚糖水解活性。Sosa 等<sup>[47]</sup>的体内及体外研究表明，在小鼠 PJI 模型中，PlySs2 溶酶可以减少生物膜，并与万古霉素有协同作用。但这种协同作用较轻微，是否有临床意义需要进一步测试。

### 4 小结

上述生物膜清除方法现阶段多用于分散生物膜，提高生物膜内细菌对抗生素的敏感性，使抗生素分子和免疫系统可以触及生物膜深层细胞，大多本身不参与杀菌。对于这些没有固有抗菌活性的单一生物膜清除方法，尚不清楚免疫系统能否承受它们在清除生物膜时触发的大规模细菌播散和败血症。因此，与传统

的抗菌药物联合治疗或者作为其辅助手段以控制细菌扩散是必要的。实际上，大多数联合治疗在细菌生物膜抑制和根除方面比单独某种疗法更有效，这种趋势在以上所有种类的疗法中都很明显。目前，上述有关 PJI 生物膜的相关研究，多处于基础研究或初期临床实验阶段，安全性有待进一步评估。而且，绝大多数研究都是在体外针对单致病菌生物膜进行的，而将这些研究结果推演到 PJI 中多种复杂的病原菌生物膜感染是极其困难的。因此，必须充分了解不同细菌在不同条件下形成的各种生物膜结构、性质及其生物膜细菌的生理和分子特征，在多病原菌感染的 PJI 模型中进行更多研究。随着细菌生物膜研究的深入，新的生物膜清除方法和理论技术将不断涌现和完善，安全、有效、易实施的治疗药物和材料将逐渐出现，PJI 这一难题必将得到有效解决。

### 参考文献

- [1] Ekhtiari S, Sefton AK, Wood TJ, et al. The changing characteristics of arthroplasty patients: a retrospective cohort study [J]. *J Arthroplasty*, 2021, 36 (7) : 2418-2423. DOI: 10.1016/j.arth.2021.02.051.
- [2] 毛伟, 李爱国, 董飞, 等. 膝关节假体周围感染危险因素荟萃分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (7) : 620-623. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.07.10.  
Mao W, Li AG, Dong F, et al. Risk factors related to periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2021, 29 (7) : 620-623. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2021.07.10.
- [3] 程翔, 梁玉龙, 邵宏翔, 等. 假体周围感染病原菌及耐药性分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (11) : 870-875. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.11.02.  
Cheng X, Liang YL, Shao HY, et al. An analysis on pathogens and their drug resistance in periprosthetic joint infection [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2020, 28 (11) : 870-875. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.11.02.
- [4] 程永刚, 乔永杰, 李峰, 等. 急性膝假体周围感染保留假体治疗 8 年经验 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (7) : 603-607. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.06.  
Cheng YG, Qiao YJ, Li F, et al. Eight-year experience in debridement, antibiotics and implant retention for acute periprosthetic infection of the knee [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (7) : 603-607. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.06.
- [5] Jiang Q, Fu J, Chai W, et al. Two-stage exchange Arthroplasty is a viable treatment for Periprosthetic joint infection in inflammatory diseases [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21 (1) : 681. DOI: 10.1186/s12891-020-03701-8.
- [6] Cai Y, Wang J, Liu X, et al. A review of the combination therapy of low frequency ultrasound with antibiotics [J]. *Biomed Res Int*,

- 2017, 2017: 2317846. DOI: 10.1155/2017/2317846.
- [7] Wang T, Ma W, Jiang Z, et al. The penetration effect of HMME-mediated low-frequency and low-intensity ultrasound against the *Staphylococcus aureus* bacterial biofilm [J]. *Eur J Med Res*, 2020, 25 (1) : 51. DOI: 10.1186/s40001-020-00452-z.
- [8] Wu X, Shi X, Chen M, et al. Direct-contact low-frequency ultrasound and pulse lavage eradicates biofilms on implant materials in vitro [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1562605. DOI: 10.1155/2021/1562605.
- [9] Kvich L, Christensen MH, Pierchala MK, et al. The combination of low-frequency ultrasound and antibiotics improves the killing of in vitro *staphylococcus aureus* and *pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (11) : 1494. DOI: 10.3390/antibiotics11111494.
- [10] Vyas N, Manmi K, Wang Q, et al. Which parameters affect biofilm removal with acoustic cavitation? A review [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45 (5) : 1044–1055. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.01.002.
- [11] Rabinovitch C, Stewart PS. Removal and inactivation of *Staphylococcus epidermidis* biofilms by electrolysis [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72 (9) : 6364–6366. DOI: 10.1128/aem.00442-06.
- [12] Brinkman CL, Schmidt-Malan SM, Karau MJ, et al. Exposure of bacterial biofilms to electrical current leads to cell death mediated in part by reactive oxygen species [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (12) : e0168595. DOI: 10.1371/journal.pone.0168595.
- [13] Canty MK, Hansen LA, Tobias M, et al. Antibiotics enhance prevention and eradication efficacy of cathodic-voltage-controlled electrical stimulation against titanium-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* and *pseudomonas aeruginosa* biofilms [J]. *mSphere*, 2019, 4 (3) : e00178–00179. DOI: 10.1128/mSphere.00178-19.
- [14] Weeks K, Clark C, McDermott E, et al. In vitro and in vivo assessment of extended duration cathodic voltage-controlled electrical stimulation for treatment of orthopedic implant-associated infections [J]. *J Orthop Res*, 2023, 41 (12) : 2756–2764. DOI: 10.1002/jor.25625.
- [15] Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, et al. Photodynamic therapy combined with antibiotics or antifungals against microorganisms that cause skin and soft tissue infections: a planktonic and biofilm approach to overcome resistances [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14 (7) : 603. DOI: 10.3390/ph14070603.
- [16] Feng Y, Coradi Tonon C, Ashraf S, et al. Photodynamic and antibiotic therapy in combination against bacterial infections: efficacy, determinants, mechanisms, and future perspectives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113941. DOI: 10.1016/j.addr.2021.113941.
- [17] Lee YH, Chiu CC, Chang CY. Engineered photo-chemical therapeutic nanocomposites provide effective antibiofilm and microbicidal activities against bacterial infections in porous devices [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9 (5) : 1739–1753. DOI: 10.1039/d0bm01814g.
- [18] Briggs T, Blunn G, Hislop S, et al. Antimicrobial photodynamic therapy—a promising treatment for prosthetic joint infections [J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33 (3) : 523–532. DOI: 10.1007/s10103-017-2394-4.
- [19] Prinz J, Wink M, Neuhaus S, et al. Effective biofilm eradication on orthopedic implants with methylene blue based antimicrobial photodynamic therapy in vitro [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12 (1) : 118. DOI: 10.3390/antibiotics12010118.
- [20] Eddenden A, Kitova EN, Klassen JS, et al. An inactive dispersin B probe for monitoring PNAG production in biofilm formation [J]. *ACS Chem Biol*, 2020, 15 (5) : 1204–1211. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00907.
- [21] Eddenden A, Nitz M. Applications of an inactive Dispersin B probe to monitor biofilm polysaccharide production [J]. *Methods Enzymol*, 2022, 665: 209–231. DOI: 10.1016/bs.mie.2021.11.006.
- [22] Poilvache H, Ruiz-Sorribas A, Cornu O, et al. In vitro study of the synergistic effect of an enzyme cocktail and antibiotics against biofilms in a prosthetic joint infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (4) : e01699–20. DOI: 10.1128/aac.01699-20.
- [23] Shukla SK, Rao TS. *Staphylococcus aureus* biofilm removal by targeting biofilm-associated extracellular proteins [J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146 (Supplement) : S1–S8. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR-410-15.
- [24] Karygianni L, Paqué PN, Attin T, et al. Single DNase or proteinase treatment induces change in composition and structural integrity of multispecies oral biofilms [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10 (4) : 400. DOI: 10.3390/antibiotics10040400.
- [25] Karygianni L, Attin T, Thurnheer T. Combined DNase and proteinase treatment interferes with composition and structural integrity of multispecies oral biofilms [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (4) : 983. DOI: 10.3390/jcm9040983.
- [26] Kolodkin-Gal I, Romero D, Cao S, et al. D-amino acids trigger biofilm disassembly [J]. *Science*, 2010, 328 (5978) : 627–629. DOI: 10.1126/science.1188628.
- [27] Wickramasinghe S, Ju M, Milbrandt NB, et al. Photoactivated gold nanorod hydrogel composite containing D-amino acids for the complete eradication of bacterial biofilms on metal alloy implant materials [J]. *Acs Applied Nano Materials*, 2020, 3 (6) : 5862–5873. DOI: 10.1021/acsnm.0c01018.
- [28] Abenojar EC, Wickramasinghe S, Ju M, et al. Magnetic glycol chitin-based hydrogel nanocomposite for combined thermal and D-amino-acid-assisted biofilm disruption [J]. *ACS Infect Dis*, 2018, 4 (8) : 1246–1256. DOI: 10.1021/acsinfectdis.8b00076.
- [29] Li Y, Wuermanbieke S, Zhang X, et al. Effects of intra-articular D-amino acids combined with systemic vancomycin on an experimental *Staphylococcus aureus*-induced periprosthetic joint infection [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55 (4) : 716–727. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.01.005.
- [30] Panlilio H, Rice CV. The role of extracellular DNA in the formation, architecture, stability, and treatment of bacterial biofilms [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2021, 118 (6) : 2129–2141. DOI: 10.1002/bit.27760.

- [31] Liu C, Zhao Y, Su W, et al. Encapsulated DNase improving the killing efficiency of antibiotics in staphylococcal biofilms [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8 (20): 4395–4401. DOI: 10.1039/d0tb00441c.
- [32] Li J, Leung SY, Chung YL, et al. Hydrogel delivery of DNase I and liposomal vancomycin to eradicate fracture-related methicillin-resistant staphylococcus aureus infection and support osteoporotic fracture healing [J]. *Acta Biomater*, 2023, 164: 223–239. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.03.044.
- [33] Anjum MM, Patel KK, Dehari D, et al. Anacardic acid encapsulated solid lipid nanoparticles for Staphylococcus aureus biofilm therapy: chitosan and DNase coating improves antimicrobial activity [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11 (1): 305–317. DOI: 10.1007/s13346-020-00795-4.
- [34] Batoni G, Maisetta G, Brancatisano FL, et al. Use of antimicrobial peptides against microbial biofilms: advantages and limits [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (2): 256–279. DOI: 10.2174/092986711794088399.
- [35] Haney EF, Mansour SC, Hancock RE. Antimicrobial peptides: an introduction [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1548: 3–22. DOI: 10.1007/978-1-4939-6737-1.
- [36] Huang DB, Brothers KM, Mandell JB, et al. Engineered peptide PLG0206 overcomes limitations of a challenging antimicrobial drug class [J]. *PLoS One*, 2022, 17 (9): e0274815. DOI: 10.1371/journal.pone.0274815.
- [37] Kang J, Dietz MJ, Li B. Antimicrobial peptide LL-37 is bactericidal against Staphylococcus aureus biofilms [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6): e0216676. DOI: 10.1371/journal.pone.0216676.
- [38] Aoki W, Ueda M. Characterization of antimicrobial peptides toward the development of novel antibiotics [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2013, 6 (8): 1055–1081. DOI: 10.3390/ph6081055.
- [39] Hashimoto A, Miyamoto H, Kii S, et al. Time-dependent efficacy of combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm formation in vitro [J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14 (1): 81. DOI: 10.1186/s13104-021-05499-7.
- [40] Hashimoto A, Miyamoto H, Kobatake T, et al. The combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin has a synergistic antibacterial effect on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm formation [J]. *Bone Joint Res*, 2020, 9 (5): 211–218. DOI: 10.1302/2046-3758.95.Bjr-2019-0326.R1.
- [41] Kang D, Revtovich AV, Deyanov AE, et al. Pyoverdine inhibitors and gallium nitrate synergistically affect pseudomonas aeruginosa [J]. *mSphere*, 2021, 6 (3): e0040121. DOI: 10.1128/mSphere.00401-21.
- [42] Henriksen K, Rørbo N, Rybtke ML, et al. P. aeruginosa flow-cell biofilms are enhanced by repeated phage treatments but can be eradicated by phage-ciprofloxacin combination [J]. *Pathog Dis*, 2019, 77 (2): ftz011. DOI: 10.1093/femspd/ftz011.
- [43] Schoeffel J, Wang EW, Gill D, et al. Successful use of salvage bacteriophage therapy for a recalcitrant MRSA knee and hip prosthetic joint infection [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (2): 177. DOI: 10.3390/ph15020177.
- [44] Ramirez-Sanchez C, Gonzales F, Buckley M, et al. Successful treatment of staphylococcus aureus prosthetic joint infection with bacteriophage therapy [J]. *Viruses*, 2021, 13 (6): 1182. DOI: 10.3390/v13061182.
- [45] Cano EJ, Caflisch KM, Bollyky PL, et al. Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee klebsiella pneumoniae infection: case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (1): e144–e151. DOI: 10.1093/cid/ciaa705.
- [46] Doub JB, Ng VY, Wilson E, et al. Successful treatment of a recalcitrant staphylococcus epidermidis prosthetic knee infection with intraoperative bacteriophage therapy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14 (3): 231. DOI: 10.3390/ph14030231.
- [47] Sosa BR, Niu V, Turajane K, et al. 2020 John Charnley Award: The antimicrobial potential of bacteriophage-derived lysin in a murine debridement, antibiotics, and implant retention model of prosthetic joint infection [J]. *Bone Joint J*, 2020, 102B (7): 3–10. DOI: 10.1302/0301-620x.102b7.Bjj-2019-1590.R1.

(收稿:2023-04-07 修回:2024-03-25)  
(同行评议专家:刘侃,王丙刚)  
(本文编辑:宁桦)