

人工关节置换术后假体周围感染诊断的研究进展^{*}

孙 彬 综述 杨 滨^{**} 张 克^① 审校

(北京大学国际医院骨科, 北京 102206)

文献标识: A 文章编号: 1009 - 6604 (2019) 05 - 0439 - 06
doi: 10. 3969/j. issn. 1009 - 6604. 2019. 05. 014

人工关节置换术后假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)是人工关节置换术最棘手的并发症之一,虽然近年来经过改进感染预防的措施,PJI 发生率有所下降,但依旧是关节外科医生最担心的术后并发症。在美国,PJI 是膝关节置换翻修手术的首要原因,在髋关节翻修术的病因中排第 3 位^[1,2],PJI 不仅给患者造成灾难性打击,也给社会造成巨大的经济负担。目前,如何及时、准确诊断 PJI 仍是一个挑战,尚缺乏金标准。近年来,新型生物标记物及分子生物学方法诊断 PJI 的研究不断增多,本文对 PJI 传统诊断方法、专家指南与共识进行回顾,对新进展及诊断标准进行文献总结。

1 PJI 诊断标准的历史

2011 年 美 国 肌 肉 骨 骼 感 染 学 会 (Musculoskeletal Infection Society, MSIS)提出 PJI 的新定义(表 1)^[3]:将与假体相通的窦道,或者受累关节 2 次培养阳性且为同种细菌作为主要标准;将血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)或动态红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)升高,关节液白细胞计数或中性粒细胞百分比升高,受累关节处见脓液,假体关节处单次培养阳性,假体周围组织冰冻切片见炎性细胞浸润等作为次要标准。2013 年假体周围感染国际共识会议(International Consensus Meeting 2013, ICM 2013)对 MSIS 的诊断标准进行少量修改(表 2、3)^[4],增加了一些新的指标(如白细胞酯酶),并针对急性感染与慢性感染设定相关诊断阈值。Parvizi 等^[5]在 2018 年发布了新的 PJI 诊断定义,诊断标准依旧分为主要标准和次要标准,并将次要标准赋予不同的权重分值,当累计分值超过诊断阈值时,即可诊断 PJI。

表 1 MSIS 提出的 PJI 诊断标准^[3]

主要标准(存在一项即可诊断)
1. 存在与假体相通的窦道
2. 至少从受累关节两处不同部位取出的组织或关节液培养出相同病原菌
次要标准(至少满足 4 项)
1. ESR 或 CRP 升高
2. 关节液白细胞计数升高
3. 关节液中性粒细胞百分比升高
4. 受累关节处有脓肿
5. 有一处关节周围组织和关节液培养出病原菌
6. 关节周围组织冰冻切片高倍镜视野下计数 5 个高倍视野,每高倍视野中性粒细胞数 >5 个

表 2 ICM 2013 诊断标准(存在 1 项主要标准或 3 项以上次要标准即可诊断)^[4]

主要标准
1. 存在与假体相通的窦道
2. 两次假体周围标本培养出同一种病原菌
次要标准
1. 血清 CRP 或 ESR 升高
2. 关节液白细胞计数升高或白细胞酯酶试验呈阳性(++)
3. 关节液中性粒细胞百分比升高
4. 假体周围组织病理学检查结果阳性
5. 单次关节液培养出病原菌

表 3 ICM 2013 次要标准的诊断阈值^[4]

标准	急性感染(<90 d)	慢性感染(>90 d)
红细胞沉降率(mm/h)	无意义,无相应阈值	30
CRP(mg/L)	100	10
关节液白细胞计数(个/ μ l)	10 000	3000
关节液中性粒细胞百分比(%)	90	80
白细胞酯酶	+ 或 ++	+ 或 ++
病理学检查	5 个高倍镜视野下,每个视野内中性粒细胞数 >5 个	5 个高倍镜视野下,每个视野内中性粒细胞数 >5 个

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(11302248)

^{**} 通讯作者, E-mail: yangbin@pkuhh. edu. cn

^① (北京大学第三医院骨科, 北京 100191)

相比 2011 年 MSIS 诊断标准, ICM 2013 将次要标准由 6 项调整为 5 项, 删除假体关节处可见脓性组织这一次要标准, 增加关节液白细胞酯酶这一实验室检查, 并将白细胞酯酶阳性与关节液白细胞计数增加合并为一项次要诊断标准。Parvizi 等^[5]回顾性分析 422 例人工关节翻修 (PJI 222 例, 无菌性松动 200 例), 指出 2011 年 MSIS 诊断标准的敏感性为 79.3% (95% CI: 73.4% ~ 84.4%), 特异性为 99.5% (95% CI: 97.3% ~ 99.99%), ICM 2013 的敏感性为 86.9% (95% CI: 81.8% ~ 91.1%), 特异

性为 99.5% (95% CI: 97.3% ~ 99.99%)。可见, 广为应用的 PJI 诊断标准仍存在漏诊的可能。2018 年新定义将次要标准分为术前和术后获取的两类检验结果, 关节液 CRP 和关节液 α -防御素出现在标准中, 且不同的次要诊断标准被赋予不同的分值 (表 4、5)。根据新的算法, Parvizi 等指出该诊断标准的敏感性达 97.7% (95% CI: 94.7% ~ 99.3%), 特异性为 99.5% (95% CI: 97.2% ~ 99.99%)。本文介绍此最新定义, 并重点综述此定义中的各项诊断标准的最新进展。

表 4 2018 年 PJI 诊断新定义^[5]

主要标准 (存在一项即可诊断)	
1. 两次假体关节标本培养出同一种病原菌	
2. 存在与假体相通的窦道	
次要标准 (术前检验, ≥ 6 分可确诊, 2 ~ 5 分需要进一步手术探查, 0 ~ 1 分排除感染)	分值
血清 CRP 或 D-二聚体升高	2
血清 ESR 升高	1
关节液白细胞计数升高或白细胞酯酶阳性	3
关节液 α -防御素阳性	3
关节液中性粒细胞百分比升高	2
关节液 CRP 升高	1
次要标准 (术后检验, 术前 + 术后检验得分: ≥ 6 分可确诊, 4 ~ 5 分需要分子生物学检测, ≤ 3 分排除感染)	分值
病理学诊断阳性	3
术中见受累关节处有脓肿	3
单次培养阳性	2

表 5 2018 年 PJI 诊断新定义中次要标准诊断阈值^[5]

标准	阈值
血清 CRP (mg/L)	100
血清 D-二聚体 (ng/ml)	860
血清 ESR (mm/h)	30
关节液白细胞计数 (个/ μ l)	3000
关节液白细胞酯酶	++
关节液中性粒细胞百分比 (%)	$> 80\%$
关节液 CRP (mg/L)	6.9

2 PJI 经典诊断指标

2.1 CRP 和 ESR

血清 CRP 和 ESR 对 PJI 的诊断很有帮助, 被广泛应用于指南或专家共识中。CRP 和 ESR 正常在关节置换术后几天内快速上升达到峰值, CRP 比 ESR 稍快。如果在没有炎性关节病或感染的情况下, 术后 2 周 CRP 可恢复正常, ESR 约在术后 6 周后降至正常。术后 3 个月 ESR 升高, 特别是 CRP 的升高, 提示有感染的可能性。Huerfano 等^[6] meta 分析显示血清 ESR 对 PJI 诊断的敏感性为 86% (95% CI: 82.5% ~ 89%), 特异性为 72.3% (95% CI: 70.4% ~ 74.2%), CRP 敏感性为 86.9% (95% CI: 83.5% ~ 89.9%), 特异性为 78.6% (95% CI:

76.9% ~ 80.3%), 认为血清 ESR < 30 mm/h 或血清 CRP < 10 mg/L 可以排除 PJI。由于血清 CRP 和 ESR 是炎症性反应的非特异性标志物, 在炎症性疾病中都会升高, 此时需要将 PJI 与其他炎症性疾病相鉴别。Kim 等^[7]回顾性分析 197 例 (12 例感染, 185 例非感染), 拟设定 PJI 诊断阈值, CRP > 34.9 mg/L 时, 存在最高敏感性 (100%) 和特异性 (90.3%), CRP > 74.5 mg/L 时, 存在最高阳性预测值 (100%) 及阴性预测值 (99.2%)。多次、动态地关注 CRP 和 ESR 的变化趋势对 PJI 检出以及对诊断的排除有重要的意义。当 ESR 或 CRP 不能完全排除 PJI 诊断时, 需要进一步完善检查来明确诊断。

2.2 关节液白细胞计数和中性粒细胞百分比

关节液白细胞计数和中性粒细胞百分比对于 PJI 诊断具有非常重要的作用, 因易于获取、便于计数, 且具有良好的诊断价值, 在上述指南及共识中均作为诊断标准。急性期 (术后 6 周内), 关节液 WBC 计数 $> 10\,000$ 个/ μ l, 关节液中性粒细胞百分比 $> 90\%$ 可考虑诊断 PJI。慢性期 (术后 6 周之后), 关节液 WBC 计数 > 3000 个/ μ l, 关节液中性粒细胞百分比 $> 80\%$ 被推荐用于诊断 PJI^[4]。Lee 等^[8] meta 分析显示关节液白细胞计数对于诊断 PJI 具有 89%

敏感性(86% - 91%), 86% 特异性(80% ~ 90%), 中性粒细胞百分比具有 89% 敏感性(82% ~ 93%), 86% 特异性(77% ~ 92%)。在某些特殊情况下, 关节液白细胞计数及中性细胞百分比的结果可能受到影响, 应当谨慎解读。当存在金属磨损、腐蚀时, 自动白细胞计数是不准确的^[9], 因吞噬金属离子的单核细胞会对自动计数仪器产生影响, 从而导致假阳性, 此时需要手动进行人工分类计数检验。如果穿刺前预防性应用抗生素, 可能会对白细胞计数产生影响^[10], 伴随炎症性关节病时并不会影响以上计数^[11]。

3 PJI 诊断的新型生物标记物

近年来, 许多血清学及关节液标记物可用于临床诊断^[12], 包括 D-二聚体、关节液白细胞酯酶、关节液 α -防御素、下一代测序等。传统诊断方式难以定论时, 这些新的检验方法对 PJI 的诊断是有帮助的。

3.1 血清 D-二聚体(D-Dimer)

D-二聚体是纤维蛋白降解产物, 在纤维蛋白被纤溶酶破坏后释放到血液中。在目前临床应用中, D-二聚体多用于评估患者是否处于高凝状态, 并且对下肢深静脉血栓形成的风险进行预测^[13]。纤维蛋白可以介导并增强炎症反应^[14], Schutte 等^[15]报道 D-二聚体升高患者可伴有感染或脓毒血症的发生。D-二聚体对感染预测的价值引起更多学者对其的兴趣, Shahi 等^[16]一项队列分析结果显示, PJI 患者血清 D-二聚体水平高于因无菌性松动行人工关节翻修术者, 并将 850 ng/dl 作为诊断 PJI 的截断值。该研究同时将血清 D-二聚体与血清 CRP 及 ESR 作比较, 其对 PJI 诊断的敏感性 & 特异性分别为 89% 及 93%, 均优于血清 CRP 和 ESR。该研究认为 D-二聚体可以作为诊断 PJI 的一项有力证据。D-二聚体在最新的 2018 年诊断标准中也被纳入为次要标准辅助诊断。但 D-二聚体作为一项新的对感染和 PJI 存在诊断价值的血清标记物, 报道的文献不多, 未来需要更多的临床试验来证明其诊断效力。

3.2 关节液 CRP

除关节液中白细胞数量的增多, PJI 患者关节液中也会检测到炎症因子的升高, 比如关节液 CRP 升高。Parvizi 等^[17]报道关节液 CRP 对 PJI 的诊断价值高于血清 CRP。相较于 2011 年 MSIS 诊断标准和 ICM 2013, 关节液 CRP 在 PJI 最新诊断共识中作为次要诊断标准出现。Lee 等^[8] meta 分析显示关节液 CRP 对于 PJI 诊断的敏感性为 85% (95% CI: 78% ~ 90%), 特异性为 88% (95% CI: 78% ~ 94%)。

Ronde-Oustau 等^[18]报道关节液 CRP 比血清 CRP 更能有效诊断人工关节感染, 关节液 CRP 与血清 CRP 有高度的相关性和一致性, 且具有更高的效度, 阳性似然比更高, 因而对 PJI 诊断的敏感性和特异性更高。当关节液 CRP > 2.78 mg/L 时, 诊断 PJI 的敏感性为 100%, 特异性为 82%, 阳性似然比为 5.5; 如果将临界值设为 > 5.37 mg/L, 诊断 PJI 的敏感性为 90%, 特异性将提升至 91%, 阳性似然比为 9.9。比起单一血清或关节液 CRP 检查, 血清学结合关节穿刺液联合检测可能有更好的诊断价值, 值得深入研究。

3.3 白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)

IL-6 是由活化的单核细胞和巨噬细胞产生的细胞因子, 是全身炎症反应综合征和脓毒症的早期敏感“警示”标志^[19]。感染、创伤和手术后, IL-6 均会升高。Lenski 等^[20]报道关节液 IL-6 ≥ 30 750 g/ml 时, 应考虑 PJI 存在。Randau 等^[21] 120 例研究结果显示, 当将血清 IL-6 诊断阈值设定为 > 2.6 pg/ml 时, 诊断敏感性 79.49% (95% CI: 63.54% ~ 90.70%), 特异性 58.33% (95% CI: 44.88% ~ 70.93%); 将阈值设定为 > 6.6 pg/ml 时, 敏感性 48.72% (95% CI: 32.42% ~ 65.22%), 特异性 88.33% (95% CI: 77.43% ~ 95.18%)。由于这种细胞因子位于急性期炎症级联反应中其他标志物(如 CRP)的上游^[22], 因此, IL-6 可能是检测 PJI 更快、更灵敏的标志物^[23]。此外, IL-6 术后相对较快地恢复正常^[24], 也使其在鉴别是否存在 PJI 诊断中起关键作用。

不同的 meta 分析都强调了 IL-6 在 PJI 背景下的诊断潜力。在最近 17 项研究的 meta 分析中, Xie 等^[23]报道血清 IL-6 的敏感性和特异性分别为 72% (95% CI: 63% ~ 80%) 和 0.89 (95% CI: 77% ~ 95%)。关节液 IL-6 对 PJI 的诊断价值高于血清试验, 敏感性和特异性分别为 91% (95% CI: 82% ~ 96%) 和 90% (95% CI: 84% ~ 95%)。Berbari 等^[19]研究表明 IL-6 具有更高的诊断优势比, 对于诊断 PJI 有更高的敏感性 97% (95% CI: 93% ~ 99%) 和特异性 91% (95% CI: 93% ~ 99%)。Elgeidi 等^[25]认为将 IL-6 和 CRP 结合将会是 PJI 筛查的完美组合, 敏感性和阴性预测值均高达 100%。李章来等^[26]报道 160 例人工关节翻修术, 测量血清 IL-6、CRP, 计算出 IL-6 结合 CRP 联合检测诊断 PJI 的敏感性为 100% (95% CI: 93.9% ~ 100%), 特异性为 98.3% (95% CI: 90.9% ~ 100%)。尽管 IL-6 有早期检测 PJI 的光明前景, 但由于结果的多变性, 目前尚未作为诊断指南的一部分, 需要更多的研究加以验证。

3.4 白细胞酯酶

白细胞酯酶是由感染部位激活的中性粒细胞产生的酶,最初被用于协助诊断尿路感染^[27],应用比色条(尿液分析试纸)可以快速轻松地得出结果^[28]。此外,关节液白细胞酯酶测试简单且便宜,每次测试的估计成本约为 0.17 美元^[29],这样快速、廉价、微创的试验方法可以尽早得出结果,早期对 PJI 进行诊断治疗。

该试验操作简便、微创,同时具有较高的敏感性与特异性。白细胞酯酶在 PJI 诊断中的应用由 Parvizi 等^[28]最先报道,使用(2+)读数作为 PJI 的阈值,敏感性可达 80.6%。白细胞酯酶也在 ICM 2013 和 2018 年 PJI 诊断新定义中作为次要诊断标准协助诊断。李睿等^[30]回顾性分析 63 例髋、膝关节置换术后白细胞酯酶在 PJI 诊断中的应用,以 MSIS 标准作为诊断标准,敏感性为 91.4% (95% CI: 75.8% ~ 97.8%), 特异性为 96.4% (95% CI: 79.8% ~ 99.8%)。近期的另一项研究^[31]将(+)和(2+)作为阈值的白细胞酯酶测试与标准诊断测试(包括血清 ESR,血清 CRP,关节液白细胞计数和中性细胞百分比)进行比较,结果显示白细胞酯酶在 PJI 的诊断中具有更好的价值。Lee 等^[8] meta 分析显示白细胞酯酶对于 PJI 诊断的敏感性为 77% (95% CI: 63% ~ 87%), 特异性为 95% (95% CI: 86% ~ 98%), 可见,其特异性较敏感性更有价值。当关节穿刺液混有血液时,可能会影响试纸条比色,影响结果。不过,白细胞酯酶具有廉价且易于获取结果的优点,值得在临床推广。

3.5 α -防御素 (Alpha-defensin)

α -防御素是宿主非特异抗感染免疫的重要组成部分,具有广谱抗菌性的活性小分子肽类,由活化的中性粒细胞释放,作为对病原体的先天免疫反应的一部分,对革兰氏阳性、阴性菌均具有广谱抗菌活性^[32]且并不受先前是否应用抗生素影响,被不少文献报道存在较高的敏感性与特异性。Wyatt 等^[29] meta 分析显示 α -防御素阳性对 PJI 诊断的敏感性为 100% (95% CI: 82% ~ 100%), 特异性为 96% (95% CI: 89% ~ 99%)。彭永刚等^[33] meta 分析结果显示 α -防御素阳性对 PJI 诊断的敏感性为 96% (95% CI: 92% ~ 99%), 特异性为 97% (95% CI: 95% ~ 98%)。Deirmengian 等^[34]将 α -防御素与白细胞酯酶用于诊断 46 例人工关节翻修(23 例符合 MSIS 诊断标准), α -防御素阳性对于诊断的敏感性 & 特异性均为 100%, 且相较于白细胞酯酶不会因关节液中混有血液而影响检验结果。 α -防御素相比于白细胞酯酶的不足在于费用远远高于后者, α -防御素每次检测花费约 760 美元,并需要送至

特定的实验室,相比于应用试纸即可完成的白细胞酯酶检测不够廉价、便捷^[35]。

3.6 病原学培养和病理组织分析

3.6.1 关节液穿刺培养 不论是 2011 年 PJI 诊断指南,还是 ICM 2013 诊断标准和 2018 年 PJI 诊断新定义,受累关节不同部位 2 次培养出相同病原菌都作为诊断 PJI 的主要标准。关节液穿刺培养结果不仅有助于 PJI 诊断,还有助于选择合适的抗菌药物,有效治疗感染。关节穿刺是一种微创、易于操作的临床技术,可疑 PJI 时,应常规进行关节腔穿刺及关节液培养。Squire 等^[36]报道关节液培养敏感性 50% ~ 93%, 特异性 82% ~ 97%。Rodriguez-Merchan 等^[37] meta 分析结果显示,围术期关节穿刺液培养的敏感性和特异性分别为 67.6% (95% CI: 28% ~ 100%) 和 98.4% (95% CI: 96% ~ 100%)。可见,关节液穿刺培养对 PJI 的特异性高,但敏感性波动较大。关节液穿刺培养可以在 PJI 的诊断中起关键的作用,但是不同的研究结果却存在很大差异。

3.6.2 术中病原学培养 目前的专家共识^[38]建议应将至少 3 个但不超过 6 个术中样本送去培养,将培养物置入血培养瓶中立即送检,培养至少 5 ~ 14 d。在怀疑培养阴性的 PJI,或生长缓慢和苛求生物体的情况下(比如痤疮丙酸杆菌),考虑更长的培养时间 > 14 d。张宁等^[39] meta 分析显示 PJI 术中组织培养的灵敏性和特异性分别为 85.1% 和 96.9%, 关节液培养的灵敏性和特异性分别为 77.4% 和 96.8%, 可见,组织培养的敏感性和特异性存在一定优势。是否应当在细菌检出前使用抗生素值得关注。预防性应用抗生素可以降低人工关节翻修术后感染几率,但可能会影响细菌的检出。Wouthuyzen-Bakker 等^[40]报道预防性应用抗生素组关节液穿刺培养阳性率为 88% (145/165), 非预防性应用抗生素组阳性率为 95% (344/362)。美国骨科医师协会指南建议,对于怀疑可能存在 PJI 患者,在获取确定性的诊断之前不使用抗生素。如果在穿刺前已经接受抗生素治疗,建议至少停药 2 周后再进行关节穿刺可以提高敏感性。在已经确定病原体的情况下,术前预防性应用抗生素并不会降低术中培养的敏感性^[41,42]。

3.6.3 术中病理切片 Mirra 等^[43]提出冷冻切片 400 倍放大的高倍镜视野中,至少存在 3 个高倍视野,每个视野至少可见 5 个中性白细胞。多项研究中^[44~46]显示,术中冷冻切片检查对于诊断 PJI 特异性较高,在非手术方法无法明确是否存在感染时,具有良好的应用价值。病理学检查结果是由外科医生及病理科医生共同得出的,想要获得一份准确的病理学报告,需要外科医生术中准确取材以及经验丰

富的病理科医生进行切片分析。

4 分子生物学诊断技术进展

当通过以上方法仍不能明确诊断是否存在感染时,应当进一步考虑分子诊断技术,如下二代测序(next generation sequencing, NGS)。NGS 是一系列高通量 DNA 测序方法,能够以更低的成本,更短时间内产生更大量的数据,并且比以前的方法需要更少的手动干预^[47]。与聚合酶链反应(PCR)不同,NGS 可以“开放”模式使用,不依赖于一组参数或一组 PCR 引物靶标。因此,能够检测出临床样品中存在的所有微生物 DNA,并提供微生物谱的完整图像,不需要考虑存在哪些可能的病原体。NGS 在所有已知的微生物数据库中搜索包括细菌、病毒、酵母、真菌和寄生虫在内的匹配物,无须进行额外的单独测试。Tarabichi 等^[48]在一项前瞻性研究中纳入 65 例关节翻修术和 17 例初次关节置换术,28 例翻修术被诊断为 PJI,其中 25 例 NGS 检测为阳性,阳性率 89.3% (95% CI: 71.8% ~ 97.7%),11 例病原菌培养阴性中,9 例被 NGS 检测出病原菌。Huang 等^[49]2019 年报道 1 例全髋关节置换术后 PJI,血清 CRP、ESR 均正常,关节穿刺液白细胞及中性粒细胞百分比升高,细菌培养为阴性,该患者最终经由 NGS 检测出一种鲜有报道且很难培养的微小单胞菌,该种菌是一种常见于口腔疾病的厌氧菌,很少造成 PJI 发生。Ivy 等^[50]应用 NGS 对 168 例膝关节置换失败进行关节液分析,82 例关节液培养阳性中 74 例(基因分析)和 68 例(物种分析)检测出已知病原菌,且有 2 例(基因分析)和 3 例(物种分析)关节液中探测出培养结果中未报告的病原体;在 60 例细菌培养阴性、临床诊断考虑无菌性假体松动中,7 例(基因分析)和 4 例(物种分析)关节液标本中存在病原微生物,如金黄色葡萄球菌、琼尼不动杆菌等病原微生物。多中心临床研究和最终临床试验是必要的,以验证基于 NGS 的测试诊断 PJI 的准确性和靶向抗菌治疗的益处,是未来可期的突破性进展。

5 小结

综上所述,目前对于 PJI 诊断依旧困难,缺乏“金标准”。尽管诊断方法多种多样,仍缺乏一个公认的最佳检测手段。因此,将不同检验指标赋予不同分值,纳入一种算法中可以提高对 PJI 诊断的准确率,事实证明新的算法也存在良好的敏感性与特异性。但仍有个别特殊的情况不能完全辨别,这些患者需要借助于 NGS 等新技术。希望在不久的将来,诊断 PJI 的方法可以更加高效、微创,为关节外科医生和患者带来福音。

参考文献

- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res*, 2010,468(1):45-51.
- Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg*, 2009, 91(1):128-133.
- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*, 2011,469(11):2992-2994.
- Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt J*, 2013, 95-B(11):1450-1452.
- Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. The 2018 Definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria. *J Arthroplasty*, 2018, 33(5):1309-1314.
- Huerfano E, Bautista M, Huerfano M. Screening for infection before revision hip arthroplasty: a meta-analysis of likelihood ratios of erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein levels. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 25(12):809-817.
- Kim SG, Kim JG, Jang KM, et al. Diagnostic value of synovial white blood cell count and serum C-reactive protein for acute periprosthetic joint infection after knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2017, 32(12):3724-3738.
- Lee YS, Koo KH, Kim HJ, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(24):2077-2084.
- Kwon YM, Antoci V, Leone WA, et al. Utility of serum inflammatory and synovial fluid counts in the diagnosis of infection in taper corrosion of dual taper modular stems. *J Arthroplasty*, 2016, 31(9):1997-2003.
- Shahi A, Deirmengian C, Higuera C, et al. Premature therapeutic antimicrobial treatments can compromise the diagnosis of late periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(7):2244-2249.
- Shohat N, Goswami K, Fillingham Y, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection in inflammatory arthritis: assumption is the enemy of true understanding. *J Arthroplasty*, 2018, 33(11):3561-3566.
- Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in diagnosing periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty. *Open Orthop J*, 2016, 10:654-661.
- Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906:23-31.
- Kitching AR, Holdsworth SR, Ploplis VA, et al. Plasminogen and plasminogen activators protect against renal injury in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med*, 1997, 185(5):963-968.
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Neth J Med*, 2016, 74(10):443-448.
- Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, et al. Serum D-Dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(17):1419-1427.
- Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, et al. Coventry Award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 2012,

- 470(1):54-60.
- 18 Ronde-Oustau C, Diesinger Y, Jenny JY, et al. Diagnostic accuracy of intra-articular C-reactive protein assay in periprosthetic knee joint infection – a preliminary study. *Orthop Traumatol Surg*, 2014,100(2):217-220.
- 19 Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92(11):2102-2109.
- 20 Lenski M, Scherer MA. Synovial IL-6 as inflammatory marker in periprosthetic joint infections. *J Arthroplasty*, 2014, 29(6):1105-1109.
- 21 Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89045.
- 22 Selberg O, Hecker H, Martin M, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*, 2000, 28(8):2793-2798.
- 23 Xie K, Dai K, Qu X, et al. Serum and synovial fluid interleukin-6 for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1496-1506.
- 24 Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3):332-341.
- 25 Elgeidi A, Elganainy AE, Abou EN, et al. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*, 2014, 38(12):2591-2595.
- 26 李章来, 张保庆, 王 启, 等. 血清学炎症因子在假体周围感染中的应用. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2017, 11(4):383-389.
- 27 Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*, 2014, 28(1):75-89.
- 28 Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection; the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(24):2242-2248.
- 29 Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, et al. The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98(12):992-1000.
- 30 李 睿, 李 想, 倪 明, 等. 白细胞酯酶试纸在关节假体周围感染诊断中的应用. *解放军医学院学报*, 2016, 37(5):468-471.
- 31 Shahi A, Tan TL, Kheir MM, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection; and the winner is? *J Arthroplasty*, 2017, 32(9S):S232-S235.
- 32 Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest*, 1985, 76(4):1427-1435.
- 33 彭永刚, 任姜栋, 张 坤, 等. α -防御素对假体周围关节感染的诊断价值; meta 分析. *中华骨与关节外科杂志*, 2018, 11(10):755-758.
- 34 Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(1):198-203.
- 35 Alvand A, Rezapoor M, Parvizi J. The role of biomarkers for the diagnosis of implant-related infections in orthopaedics and trauma. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 971:69-79.
- 36 Squire MW, Della Valle CJ, Parvizi J. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: role of aspiration. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(4):875-879.
- 37 Rodriguez-Merchan EC. Preoperative aspiration culture (PAC) for the diagnosis of infection in a prosthetic knee joint. *Arch Bone Jt Surg*, 2018, 6(5):342-345.
- 38 Ascione T, Barrack R, Benito N, et al. General assembly, diagnosis, pathogen isolation-culture matters: proceedings of international consensus on orthopedic infections. *J Arthroplasty*, 2019, 34(2S):S197-S206.
- 39 张 宁, 赵 翔, 周鑫叠, 等. 关节液与组织培养在髌膝关节置换术后感染诊断价值的 Meta 分析. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(1):56-59.
- 40 Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The Effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection; a systematic review. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(9):2765-2774.
- 41 Burnett RS, Aggarwal A, Givens SA, et al. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(1):127-134.
- 42 Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, et al. The Chitranjan Ranawat Award: Should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(1):52-56.
- 43 Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1982, (170):175-183.
- 44 Kwiecien G, George J, Klika AK, et al. Intraoperative frozen section histology: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Arthroplasty*, 2017, 32(1):223-227.
- 45 Tsaras G, Madukaehz A, Inwards CY, et al. Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection; a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(18):1700-1711.
- 46 Wu C, Qu X, Mao Y, et al. Utility of intraoperative frozen section in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102346.
- 47 Goldberg B, Sichtig H, Geyer C, et al. Making the leap from research laboratory to clinic: challenges and opportunities for next-generation sequencing in infectious disease diagnostics. *MBio*, 2015, 6(6):e01888-15.
- 48 Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(2):147-154.
- 49 Huang Z, Zhang C, Li W, et al. Metagenomic next-generation sequencing contribution in identifying prosthetic joint infection due to *Parvimonas micra*: a case report. *J Bone Jt Infect*, 2019, 4(1):50-55.
- 50 Ivy MI, Thoendel MJ, Jeraldo PR, et al. Direct detection and identification of prosthetic joint infection pathogens in synovial fluid by metagenomic shotgun sequencing. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(9). pii:e00402-18.

(收稿日期:2019-01-28)

(修回日期:2019-03-12)

(责任编辑:李贺琼)