

# 假体周围感染血清和滑液分子标记物研究进展

杨闯 王俏杰 沈灏

**摘要** 假体周围感染(PJI)是关节置换术后最严重的并发症之一, PJI的诊断目前尚无“金标准”, 同时由于目前使用的部分检测手段敏感度与特异度较低, 导致检测结果的解读较模糊。近年来研究发现, 血清及滑液生物标记物有望成为诊断 PJI 的简单、快捷、高敏感度与特异度的检测方法。该文就血清和滑液分子标记物在 PJI 诊断中的意义作一综述。

**关键词** 关节置换; 假体周围感染; 诊断; 分子标记物

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-7083.2016.05.007

假体周围感染(PJI)占全髋关节置换失败总数的15%, 占全膝关节置换失败总数的25%<sup>[1]</sup>。PJI的早期诊断对于治疗非常重要, 对于急性PJI, 根据临床表现、实验室检查及微生物培养等可较易作出诊断, 但对于慢性和部分低毒力细菌所致PJI, 目前的诊断方法多难以准确诊断。与传统诊断技术相比, 血清和滑液分子标记物对PJI诊断有良好的敏感度与特异度, 在PJI诊断中愈发重要。本文就PJI诊断相关血清和滑液分子标记物研究进展作一综述。

## 1 血清学检查

血清学检查是检测PJI方便、无创的方法, 目前血清C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)仍是PJI的常规检查项目, 白细胞介素(IL)-6、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、Toll样受体(TLR)-2等标记物虽未广泛应用于PJI的检测, 但仍有应用前景。

### 1.1 常规检查

PJI诊断常用的常规血液检查包括白细胞计数、ESR和CRP。大多数内植物相关深部感染患者白细胞计数都在正常范围内。Bottner等<sup>[2]</sup>、Berbari等<sup>[3]</sup>和Aggarwal等<sup>[4]</sup>研究都发现, 白细胞计数对PJI诊断的敏感度和特异度较低。ESR和CRP是PJI最常用的血清学检测指标, 其方便廉价, 敏感度较高, 然而它的特异度较低, 糖尿病、炎性关节病等患者血清ESR和CRP水平也会升高<sup>[5]</sup>。

### 1.2 新诊断指标

#### 1.2.1 IL-6

IL-6是机体受到创伤或病原菌刺激后由单核巨噬细胞等合成的细胞因子, 是一种重要的炎性介质, 可刺激CRP等急性期蛋白合成。健康人群血清IL-6水平约为1 pg/mL, 在关节置换术后3 d内可上升至30~430 pg/mL。关节置换术后2 d内血清IL-6水平达峰值, 然后快速降至正常水平, 假体关节无菌性松动患者血清IL-6降至正常后便不再升高<sup>[6]</sup>。以血清IL-6 12 pg/mL为临界值诊断PJI的敏感度为95%, 特异度为87%, 阳性预测值为71%, 阴性预测值为98%, 准确度为89%。将IL-6 >12 pg/mL和CRP >3.2 mg/dL联合作为PJI诊断标准, 敏感度可达100%, 特异度为86%<sup>[7]</sup>。IL-6和CRP联合诊断的高敏感度使其有望成为PJI的常规筛查项目。

#### 1.2.2 PCT和TNF- $\alpha$

健康人群PCT血清水平低于0.5 ng/mL, 细菌内毒素可直接刺激PCT释放进入血循环, 目前认为PCT是提示感染较为精确的指标<sup>[7]</sup>。血清PCT在感染发生后4 h内开始分泌, 在8 h达峰值, 升高早于血清CRP发生<sup>[8]</sup>。Glehr等<sup>[9]</sup>以0.35 ng/mL为临界值诊断PCT的敏感度为80%, 特异度为37%。Hugle等<sup>[10]</sup>、Bottner等<sup>[2]</sup>采用不同血清PCT临界值诊断PJI, 得出了相似结果。因此, PCT可作为初筛PJI的敏感指标。TNF- $\alpha$ 是在局部感染时由单核细胞释放的炎性因子, 可刺激CRP在肝内合成与释放。但将TNF- $\alpha$ 作为诊断PJI标记物的研究较少。Bottner等<sup>[2]</sup>对诊断PJI相关血清标记物进行研究, 发现TNF- $\alpha$ 既不如CRP和IL-6的敏感度高,

也不如 PCT 的特异度高。此外, TNF- $\alpha$  在体外不易检测, 因此在评估关节置换失败中的价值有限。

### 1.2.3 TLR-2

TLR 是分布于免疫细胞表面的重要受体, 主要通过识别入侵细菌并激活炎症反应来消除病原菌并修复受损组织。在 TLR 家族中, TLR-2 和 TLR-4 可分别识别广谱革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌, 并诱导主要炎症反应。由于关节假体手术感染主要由革兰氏阳性菌引起, 所以 PJI 患者血清 TLR-2 水平增高较 TLR-4 明显。血清 TLR-2 水平严格反应了宿主体内感染的演进过程。通过检测 TLR-2 的基因表达水平与血清水平, 可发现 PJI 患者血清 TLR-2 水平明显高于非感染者, 且与炎症标志物(如 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1)相关性较高。因此, TLR-2 有潜力成为诊断 PJI 的标记物<sup>[11]</sup>。

### 1.2.4 可溶性细胞间黏附分子-1 和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体

可溶性细胞间黏附分子(sICAM)-1 是一种细胞表面糖蛋白, 是整合素- $\beta$ 2 与细胞因子的竞争受体, 部分病毒和细菌感染可导致 sICAM-1 基因表达上调<sup>[12]</sup>。Worthington 等<sup>[13]</sup>研究发现, PJI 患者 sICAM-1 水平(330 ng/mL)明显高于关节假体无菌性松动患者(180 ng/mL)。以血清 sICAM-1 250 ng/mL 为临界值诊断 PJI 的敏感度为 94%, 特异度为 74%。sICAM-1 对于辅助诊断早期术后感染的意义更大<sup>[14]</sup>。将 IL-6 与 sICAM-1 联合应用可能会更好区分 PJI 与关节假体无菌性松动。但目前尚缺乏 sICAM-1 诊断 PJI 的临床资料, 因此 sICAM-1 的应用需要更多的临床研究来证实其作用及寻找合适的诊断 PJI 临界值。

尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)是机体在发生炎症和感染时释放的一种糖蛋白, 可在趋化因子刺激下表达上调。uPAR 可通过结合整合素- $\beta$ 促进白细胞迁移和黏附, 在组织增生、血管再生和纤维蛋白溶解等方面具有重要作用。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)由细胞表面 uPAR 蛋白水解剪切而成。与 uPAR 相似, suPAR 在各种免疫功能中具有细胞黏附、迁移、趋化、免疫激活、组织重塑和细胞信号转导等重要作用。健康人群血清 suPAR 水平非常低且很稳定, 然而当免疫激活时, 血清 suPAR 水平会升高<sup>[15]</sup>。Galliera 等<sup>[16]</sup>研究发现, PJI 患者血清 suPAR 水平明显升高, 并与其他诊断 PJI 相关血清学指标如 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  等

结果高度一致, 从而指出其有望成为诊断 PJI 的血清学指标之一, 但 PJI 患者血清 suPAR 水平升高的机制及 suPAR 诊断临界值等仍有待进一步研究。

### 1.2.5 针对短链胞外脂磷壁酸的血清 IgG 抗体

针对短链胞外脂磷壁酸(sce-LTA)的血清 IgG 抗体是机体在凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)刺激下产生的抗体, 针对 sce-LTA 的血清 IgG 抗体可作为由 CNS 引起的 PJI 很有价值的诊断标记物。CNS 是导致 PJI 最常见的致病微生物, 尤其是表皮葡萄球菌感染, 约占所有 PJI 的一半。针对 sce-LTA 的血清 IgG 抗体不仅可以提示感染, 而且可以提示感染的病原学标志物, 因此可用于诊断 PJI, 并可影响治疗。Eugen-Olsen<sup>[15]</sup>研究发现, 关节假体无菌性松动以及非 CNS 致病菌导致的 PJI 患者血清中均未检测到针对 sce-LTA 的血清 IgG 抗体, 而在 4 例 CNS 导致的 PJI 患者中有 3 例血清中检测到针对 sce-LTA 的血清 IgG 抗体。但目前关于针对 sce-LTA 的血清 IgG 抗体诊断 PJI 的研究样本量较小, 还需更多大样本量的研究来支持其诊断价值。

### 1.2.6 抗-葡萄球菌 IgM 和抗-生物膜抗体

迟发型 PJI 通常由葡萄球菌引起, 常导致假体翻修, 但由于缺乏特异度及非侵入性的诊断方法, 使得其常在晚期才得以明确诊断。酶联免疫吸附试验(ELISA)可检测血清中针对葡萄球菌黏液多糖抗原的抗体。以血清中 0.35 个 ELISA 单位抗-葡萄球菌 IgM 为临界值诊断 PJI 的敏感度为 89.7%, 特异度为 95.1%。该实验可能为迟发型 PJI 早期诊断提供敏感、快捷、非侵入性的方法。但其缺点是当身体其他部位有葡萄球菌感染时, 会出现假阳性<sup>[17]</sup>。

PJI 发生与生物膜形成息息相关, 生物膜中某些抗原表达上调会刺激机体产生相应抗体。获取生物膜相关感染患者的生物样本(血清、尿液、脑脊液、滑液、脓液)后, 应用 ELISA 示踪这些生物膜相关抗体可较快速、准确地诊断 PJI, 但由于诊断所需试剂较复杂, 还需进一步完善<sup>[18]</sup>。

## 2 滑液检查

术前关节穿刺对于诊断 PJI 非常有价值。操作过程中需注意无菌操作, 理想情况下所有疑似 PJI 患者均应进行此项检查, 除非有禁忌证(如难以控制的凝血障碍)或在计划手术前诊断已非常明确<sup>[19]</sup>。穿刺得到的样本可进行白细胞计数及分类、革兰氏染色、全套微生物培养等常规检查, 也可进行白细胞酯酶(LE)、抗菌肽、IL-6 和 CRP 等新检查。

## 2.1 常规检查

一项研究<sup>[20]</sup>发现,血清 ESR 和 CRP 升高合并滑液白细胞计数  $> 9000/\mu\text{L}$  对于诊断 PJI 的阳性预测值达 100%,准确度达 98%。Cahir 等<sup>[21]</sup>、Trampuz 等<sup>[22]</sup>、Schinsky 等<sup>[23]</sup> 研究认为,滑液白细胞计数对于诊断 PJI 具有较高价值。然而,在滑液内混有血液或存在关节炎时,滑液白细胞计数的解读仍不明确。

## 2.2 新诊断指标

### 2.2.1 LE

LE 是由迁移到感染处的活性中性粒细胞分泌的酶,LE 检测最早应用于尿路感染的诊断,近期研究发现 LE 检测也可用于辅助诊断 PJI。在 Colvin 等<sup>[24]</sup>的研究中,滑液 LE 成功预测了所有 PJI 和感染性关节炎患者,敏感度达 100%。LE 检测对于诊断 PJI 的特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 97%、95%和 100%。滑液 LE 检测结果阴性即可排除 PJI,无需进一步检查<sup>[25]</sup>。虽然滑液 LE 检测敏感度非常高,而且检验快速、廉价,但由于其结果解读依赖于颜色变化,因此当滑液样品中混有血液时,难以读取结果。Aggarwal 等<sup>[4]</sup>应用微型离心机或过滤器减少滑液中血液的影响,从而提高了滑液 LE 检测的应用价值。

### 2.2.2 抗菌肽

抗菌肽是具有直接杀伤或抑制细菌生长作用的多肽大家族,在人体组织内发挥固有免疫屏障的作用,在损伤、感染或其他微环境刺激下表达上调。抗菌肽存在于中性粒细胞颗粒、上皮细胞、骨细胞和成骨细胞、软骨细胞和成软骨细胞、滑膜细胞等中<sup>[26]</sup>。Paulsen 等<sup>[27]</sup>研究发现,抗菌肽在健康人群与各种关节炎患者的滑膜内表达各不相同,尤其是人  $\beta$  防御素(HBD)-2、HBD-3 和抗菌肽 LL-37 在健康人群滑膜中检测不到,而 HBD-3 和抗菌肽 LL-37 在骨关节炎、类风湿关节炎和化脓性关节炎患者体内呈现出不同的表达形式。

$\alpha$  防御素(HNP)是滑液中性粒细胞针对病原菌释放的抗微生物多肽。Deirmengian 等<sup>[28]</sup> 研究发现,引起 PJI 的常见微生物谱都可以引起 HNP 阳性。此外,在革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、酵母菌、高毒力微生物和低毒力微生物等引起的 PJI 中,HNP 水平并无明显差异。Deirmengian 等<sup>[28]</sup> 进行滑液 HNP 和 LE 诊断 PJI 的敏感度、特异度比较,发现以 HNP 5.2 mg/L 为临界值诊断 PJI 的敏感

度和特异度均为 100%,且 HNP 测定结果在所有样本中均可读取(包括滑液内有血液的样品);与此相反,由于比色试纸法测量 LE 受滑液内混有血液的影响较大,因此敏感度较低(69%),但其特异度可达 100%。Bingham 等<sup>[29]</sup> 研究发现,HNP-1 诊断 PJI 的敏感度和特异度分别为 100%和 95%。虽然 HNP-1 对诊断 PJI 的敏感度和特异度高于其他检查,但并未形成统计学差异,因此仍需大量研究证明 HNP 的意义和成本效益。

HBD-3 于 2006 年被发现在人体骨组织和骨细胞内微量存在。HBD-3 是由 45 个氨基酸组成的多肽,它是最具前景的一种抗菌肽,可能有助于 PJI 的诊断、预防和治疗。与万古霉素等相比,HBD-3 在较低水平就具有较强杀菌效应<sup>[30]</sup>。HBD-3 在 PJI 患者滑液中表达明显升高,以滑液 HBD-3 195.00 pg/mL 为临界值诊断 PJI 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和药时曲线下面积(AUC)值分别为 60%、85%、75%、73.9%和 0.745。HBD-3 与 IL-4 联合诊断 PJI 可将 AUC 值提高到 0.972,HBD-3 与 IL-6 联合诊断 PJI 可将 AUC 值提高到 0.849。

抗菌肽 LL-37 可杀死细菌和真菌、抑制并破坏细菌生物膜,且拥有抗病毒和抗真菌的属性,在炎症中发挥抗菌作用,且在血管生成、创伤愈合和调控细胞凋亡方面也发挥作用。抗菌肽 LL-37 可诱导多种效应,发挥抗炎和促炎因子的作用,能够直接有选择地破坏多种微生物和肿瘤细胞的细胞膜,而不攻击正常细胞<sup>[31]</sup>。Gollwitzer 等<sup>[32]</sup> 研究发现,PJI 患者滑液抗菌肽 LL-37 水平明显升高,以滑液抗菌肽 LL-37 5 ng/mL 为临界值诊断 PJI 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 AUC 值分别为 80%、85%、80%、85%和 0.875;PJI 患者血清抗菌肽 LL-37 水平并无明显升高;将抗菌肽 LL-37 与其他滑液指标联合,可提高 PJI 诊断的准确度,将抗菌肽 LL-37 与 IL-4 联合诊断 PJI 的准确度为 91.6%,将抗菌肽 LL-37 与 IL-6 联合诊断 PJI 的准确度为 89.5%。由此可见,对滑液分子标记物的联合解读可能更利于 PJI 的准确诊断。

### 2.2.3 IL-6 和 CRP

PJI 患者不仅血清 IL-6 水平系统性上调,其感染局部滑液 IL-6 水平也会有所升高。Randau 等<sup>[6]</sup> 研究发现,以滑液 IL-6 2100 pg/mL 为临界值诊断 PJI 的特异度和敏感度分别为 85.7%和 59.4%,可

通过提高临界值来提高其特异度,但会降低敏感度,综合考虑血清和滑液 IL-6 水平可更好地辅助诊断 PJI。

CRP 可激活补体级联反应,在感染初发处(如 PJI 关节内)可能存在较高表达水平,因此可通过测定关节内滑液 CRP 水平来作为 PJI 的诊断工具。Ronde-Oustau 等<sup>[33]</sup>、Parvizi 等<sup>[34]</sup>研究发现,PJI 患者滑液 CRP 水平明显升高。Parvizi 等<sup>[34]</sup>研究认为,滑液 CRP 9.5 mg/L 是诊断 PJI 的最佳临界值,其敏感度和特异度分别为 85%和 95%。而 Ronde-Oustau 等<sup>[33]</sup>研究认为,当滑液 CRP 水平低于 2.78 mg/L 时即可排除 PJI。由于 CRP 在感染局部浓度更高,因此滑液 CRP 水平比血清 CRP 水平能更好地反映 PJI 情况。

#### 2.2.4 其他滑液生物标记物

除上述标记物以外,IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等对 PJI 均有很好的诊断价值,准确度都超过 90%,较现有诊断方法准确度更高<sup>[35]</sup>。Deirmengian 等<sup>[1]</sup>研究发现,HNP-1、HNP-2、HNP-3、中性粒细胞弹性蛋白酶(ELA)、杀菌渗透性增强蛋白(BPI)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)和乳铁蛋白等对诊断 PJI 的敏感度、特异度均为 100%,另外有 8 种生物标记物(IL-8、CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-10、抵抗素和凝血酶敏感素等)AUC 值超过 0.9。这些具有抗微生物作用的细胞因子和蛋白对诊断 PJI 有很大价值。这些生物标记物与滑液白细胞计数并无明显关联,所以它们并非多余的局部炎症指标,而是由其他潜在原因调节的标记物。因此,滑液生物标记物对 PJI 诊断具有一定价值。

### 3 结语

PJI 的准确诊断对于患者的治疗至关重要,但目前的检查方法多敏感度或特异度较低,而且 PJI 诊断并无“金标准”,使得诊断非常困难。血清和滑液内的生物标记物对于 PJI 的鉴别诊断有较好的敏感度与特异度,但这些技术大多仍处于试验阶段,尚需结合临床实际找到快速、廉价、准确的 PJI 诊断方法,从而提高临床诊断 PJI 的正确性。

#### 参考文献

[1] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived?[J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(11):3254-3262.

[2] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(1):94-99.

[3] 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]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(11):2102-2109.

[4] Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: current concept[J]. Indian J Orthop, 2013, 47(1):10-17.

[5] Strzelec-Nowak D, Koziol-Montewka M, Niedzwiatek J, et al. Investigation of the actual causes of hip joint implant loosening classified as aseptic: analysis of microbiological culture results and levels of inflammatory markers[J]. Pol J Microbiol, 2015, 64(2):129-135.

[6] 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[J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89045.

[7] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2):206-217.

[8] Ali S, Christie A, Chapel A. The pattern of procalcitonin in primary total hip and knee arthroplasty and its implication in periprosthetic infection[J]. J Clin Med Res, 2009, 1(2):90-94.

[9] Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(8):2621-2628.

[10] Hugle T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(3):453-456.

[11] Galliera E, Drago L, Vassena C. Toll-like receptor 2 in serum: a potential diagnostic marker of prosthetic joint infection?[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(2):620-623.

[12] Huang GT, Eckmann L, Savidge TC, et al. Infection of human intestinal epithelial cells with invasive bacteria upregulates apical intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and neutrophil adhesion[J]. J Clin Invest, 1996, 98(2):572-583.

[13] Worthington T, Dunlop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision[J]. Br J Biomed Sci, 2010, 67(2):71-76.

[14] Mumingjiang Y, Zhou X, He R. Value of knee skin temperature measured by infrared thermography and soluble intercellular adhesion molecule-1 in the diagnosis of peri

- prosthetic knee infection in Chinese individuals following total knee arthroplasty[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(17):3105-3109.
- [15] Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker in bacteremia[J]. *J Intern Med*, 2011, 270(1):29-31.
- [16] Galliera E, Drago L, Marazzi MG, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as new biomarker of the prosthetic joint infection: correlation with inflammatory cytokines[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 441:23-28.
- [17] Artini M, Romano C, Manzoli L, et al. Staphylococcal IgM enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of periprosthetic joint infections[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(1):423-425.
- [18] Parvizi J, Alijanipour P, Barberi EF, et al. Novel developments in the prevention, diagnosis, and treatment of periprosthetic joint infections[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23 (Suppl):S32-S43.
- [19] Della-Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010, 18(12):760-770.
- [20] van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, et al. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review[J]. *Semin Nucl Med*, 2010, 40(1):3-15.
- [21] Cahir JG, Toms AP, Marshall TJ, et al. CT and MRI of hip arthroplasty[J]. *Clin Radiol*, 2007, 62(12):1163-1171.
- [22] Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection[J]. *Am J Med*, 2004, 117(8):556-562.
- [23] Schinsky MF, Della-Valle CJ, Sporer SM, et al. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(9):1869-1875.
- [24] Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick?[J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(5):673-677.
- [25] Shafafy R, McClatchie W, Chettiar K, et al. Use of leucocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97B(9):1232-1236.
- [26] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection responds to a wide spectrum of organisms[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(7):2229-2235.
- [27] Paulsen F, Pufe T, Conradi L, et al. Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes[J]. *J Pathol*, 2002, 198(3):369-377.
- [28] Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(1):198-203.
- [29] Bingham J, Clarke H, Spangehl M, et al. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(12):4006-4009.
- [30] Huang Q, Yu HJ, Liu GD, et al. Comparison of the effects of human  $\beta$ -defensin 3, vancomycin, and clindamycin on staphylococcus aureus biofilm formation[J]. *Orthopedics*, 2012, 35(1):e53-e60.
- [31] Bandurska K, Berdowska A, Barczynska-Felusiak R, et al. Unique features of human cathelicidin LL-37[J]. *Biofactors*, 2015, 41(5):289-300.
- [32] Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, et al. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(7):644-651.
- [33] 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[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2014, 100(2):217-220.
- [34] Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein[J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(8 Suppl):12-16.
- [35] Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, et al. Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(8):2017-2023.

(收稿:2016-01-28;修回:2016-04-07)

(本文编辑:李昱霏)