

# 假体周围感染兔模型中 D-二聚体的动态表达与感染时间和种植细菌量的相关性研究

吴波文<sup>1</sup> 蔡伟良<sup>2</sup> 刘欢欢<sup>3</sup> 刘银<sup>3</sup> 李洁<sup>3</sup> 朱宝玉<sup>3</sup> 曾伟<sup>3△</sup>

**[摘要]** 目的:研究 D-二聚体的表达水平在假体周围感染(Prosthetic Joint Infections,PJI)兔模型中与细菌感染时间和种植菌量的相关性。方法:用金黄色葡萄球菌(Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus,MSSA)建立 PJI 大白兔模型,分别以 0 cfu/mL(仅注射生理盐水,MSSA-A 组)、 $0.5 \times 10^4$  cfu/mL(MSSA-B 组)、 $0.5 \times 10^5$  cfu/mL(MSSA-C 组)、 $0.5 \times 10^6$  cfu/mL(MSSA-D 组)的 MSSA 进行感染,每组各 10 只。扫描电镜(Scanning Electron Microscope,SEM)观察细菌生物膜形成。试剂盒法检测 PJI 术前及术后 1,7,13 d 各组血液中的 C 反应蛋白(C-Reactive Protein,CRP)、血沉(Erythrocyte Sedimentation Rate,ESR)及 D-二聚体的浓度变化。分析 D-二聚体的动态表达与感染时间和细菌浓度之间的相关性。结果:术后 13 d 各组关节腔液标本中的细菌类型与接种菌一致,均为 MSSA。与 MSSA-A 组比,术后 1,7,13 d 的 MSSA-B 组、MSSA-C 组、MSSA-D 组中的 C 反应蛋白( $F=215.369, 189.115, 155.698; P=1.153 \times 10^{-6}, 2.559 \times 10^{-5}, 3.662 \times 10^{-6}$ )、血沉( $F=170.691, 206.445, 181.229; P=8.169 \times 10^{-5}, 6.182 \times 10^{-6}, 5.177 \times 10^{-5}$ )、D-二聚体( $F=155.600, 189.662, 89.710; P=1.821 \times 10^{-4}, 5.299 \times 10^{-5}, 4.058 \times 10^{-4}$ )均持续增加,13 d 的假体周围细菌阳性率也增加,差异均有统计学意义( $F=214.366, P=6.125 \times 10^{-5}$ )。另外,术后 1,7,13 d D-二聚体的表达水平与细菌浓度都正相关( $P=0.003, 0.002, 0.001; r=0.921, 0.955, 0.923$ )。结论:PJI 兔模型中 13 d 内 D-二聚体的表达随时间增加而增加,D-二聚体的动态表达与种植细菌量正相关。

**[关键词]** 假体周围感染兔模型;D-二聚体;金黄色葡萄球菌

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)11-0007-06

## Study on the Correlation between the Dynamic Expression of D-Dimer and the Infection Time and the Amount of Bacteria Planted in the Rabbit Model of Prosthesis Infection

WU Bowen<sup>1</sup> CAI Weiliang<sup>2</sup> LIU Huanhuan<sup>3</sup> LIU Yin<sup>3</sup> LI Jie<sup>3</sup>  
ZHU Baoyu<sup>3</sup> ZENG Wei<sup>3△</sup>

<sup>1</sup>Department of Traumatology and Orthopedics, Zhuzhou Central Hospital of Hunan Province, Zhuzhou 412000, Hunan China;

<sup>2</sup>Department of Orthopedics, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China;

<sup>3</sup>Department of Joint Surgery, Zhuzhou Central Hospital of Hunan Province, Zhuzhou 412000, Hunan China.

**Abstract Objective:** To study the correlation between the dynamic expression of D-dimer and the infection time and the amount of bacteria planted in the rabbit model of prosthesis joint infection. **Methods:** Staphylococcus aureus (MSSA) was used to establish a PJI white rabbit model. Rabbits were infected with 0 cfu/mL (injection of saline only, MSSA-A group),  $0.5 \times 10^4$  cfu/mL (MSSA-B group),  $0.5 \times 10^5$  cfu/mL (MSSA-C group),  $0.5 \times 10^6$  cfu/mL (MSSA-D group) respectively,  $n=10$ . Scanning electron microscope (SEM) was used to observe the formation of bacterial biofilm. The kit

method was used to detect the concentration changes of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and D-dimer in the blood of each group before PJI and 1 d, 7 d and 13 d after PJI operation. The correlation between the dynamic expression of D-dimer and the infection time and bacterial concentration was analyzed. **Results:** 13 d after operation, the types of bacteria in the joint cavity fluid

基金项目:湖南创新型省份建设专项任务(2019JJ60086)

<sup>1</sup> 湖南株洲市中心医院创伤骨科(湖南 株洲,412000)

<sup>2</sup> 中南大学湘雅二医院骨科

<sup>3</sup> 湖南株洲市中心医院关节外科

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:aabul23@163.com

samples of each group were consistent with the inoculated bacteria, and they were all MSSA. Compared with MSSA-A group, the CRP of MSSA-B group, MSSA-C group and MSSA-D group at 1, 7 and 13 d after surgery ( $F=215.369, 189.115, 155.698; P=1.153 \times 10^{-6}, 2.559 \times 10^{-5}, 3.662 \times 10^{-6}$ ), ESR ( $F=170.691, 206.445, 181.229; P=8.169 \times 10^{-5}, 6.182 \times 10^{-6}, 5.177 \times 10^{-5}$ ), D-dimer ( $F=155.600, 189.662, 89.710; P=1.821 \times 10^{-4}, 5.299 \times 10^{-5}, 4.058 \times 10^{-4}$ ), and the positive rate of bacteria around the prosthesis at 13 d also were increased, and the differences were statistically significant ( $F=214.366, P=6.125 \times 10^{-5}$ ). In addition, the expression level of D-dimer was positively correlated with the bacterial concentration at 1 d, 7 d and 13 d postoperatively ( $P=0.003, 0.002, 0.001; r=0.921, 0.955, 0.923$ ). **Conclusion:** The dynamic expression of D-dimer in the PJI rabbit model is positively correlated with the infection time and the number of bacteria grown.

**Keywords:** rabbit model of infection around prosthesis; D-dimer; staphylococcus aureus

假体周围感染(Prosthetic Joint Infections, PJI)是全关节置换术中最严重的并发症之一<sup>[1]</sup>,因其难以诊断导致2年发病率达1%~2%<sup>[2-3]</sup>。因此,须寻找更敏感的PJI早期诊断指标。红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)和白细胞数(White Blood Cell Count, WBC)已用于PJI诊断,但这些血清指标的检测尚缺乏敏感性和特异性。D-二聚体是体内严重感染的关键指标<sup>[4-6]</sup>,与PJI的关系尚不清楚。因此本研究建立PJI兔模型,监测D-二聚体的表达变化,明确其在PJI早期诊断中的价值。

## 1 实验动物与方法

### 1.1 材料与试剂

金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus, MSSA)购买于美国菌种保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC, 目录号35521),并在本实验室保存。无特定病原(Specified Pathogen Free, SPF)级新西兰大白兔(成年,雄性,体重 $5.84 \pm 0.91$  kg)购于湖南省实验动物中心。CRP、ESR、WBC试剂盒以及D-二聚体检测ELISA试剂盒均购于上海碧云天生物科技有限公司。

### 1.2 动物模型和分组

本研究的动物实验方案已由本院伦理委员会审批通过(审批号2020031107),依照当前人初次人工髋关节置换多为生物型,通过3D打印技术制作兔生物型解剖型人工股骨头。构建假体周围感染动物模型:将注射生理盐水(MSSA含量为0)作为对照设为MSSA-A组,将MSSA分别以 $0.5 \times 10^4, 0.5 \times 10^5, 0.5 \times 10^6$  cfu/mL浓度1 mL菌液注入关节腔,分别按顺序设为MSSA-B、MSSA-C、MSSA-D组,各10只。围手术期不用抗生素,术后兔分笼喂养,肢体不制动,随意活动。术后2周处死动物。选取体型大小基本一致日本大白兔40只,随机抽选3只完成计算机化X射线体层照相术(Computerized Tomography, CT)三维重建,通过计算机设计,3D打印人工股骨头,制作生

物型解剖型人工股骨头及髓腔锉等手术工具;人工股骨头仿当前临床常用假体,将钴-铬-钼合金的烧结多孔涂层烧结于钛合金假体上。

细菌培养:分别取MSSA菌株接种于血琼脂培养基,在37℃下培养24 h,挑选单个菌落用无菌0.9%氯化钠溶液2 mL将菌落洗脱并摇匀,用细菌浓度比浊仪配成 $0.5 \times 10^6$  cfu/mL浓度的MSSA悬浊液。再根据实验要求细菌浓度,将其部分稀释并准备成 $0.5 \times 10^5$  cfu/mL和 $0.5 \times 10^4$  cfu/mL浓度分装备用。

构建动物模型:20 g/L戊巴比妥钠溶液30 mg/kg兔耳缘静脉麻醉,以左侧股骨大转子为中心,做长4 cm的弧形切口,从左股前与外侧肌间隙进入髓关节,切除股骨头保留股骨距2 mm。以自制髓腔锉扩髓,插入假体,轻敲致假体固定牢固,保持20°~30°的前倾角,连续锁边缝合关节囊,再间断缝合关闭手术切口。为避免浅层软组织医源性感染,严密缝合关节囊及深部肌层后即

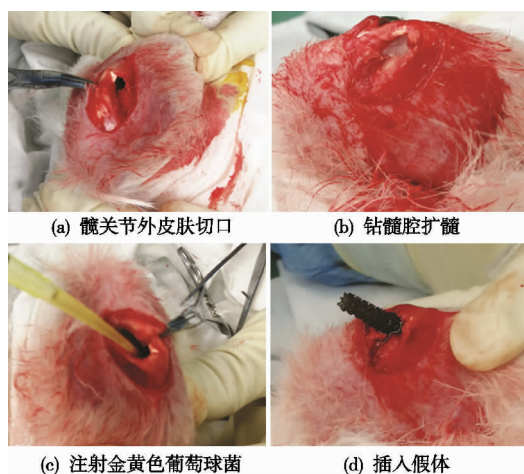


图1 手术过程大体图片

### 1.3 观察指标

首先进行大体观察:术后观察切口愈合情况,有无红、肿和生物膜形成。其次,在术前及术后1,7,13 d取各组白兔耳缘静脉抽取血液标本,记录WBC、CRP、ESR及D-二聚体数值。所有指标均严格按照生产商提供的说明书进行检测。

术后 2 周静脉注射苯巴比妥 100 mg/kg 对兔子实施安乐死。参照肌肉骨骼感染协会 MSIS 的诊断标准,假体周围感染的诊断需要满足至少一个主要指标(形成与假体相通的窦道或在两份独立的关节腔液标本中检测到致病菌),本研究选取两块假体周围组织,如细菌培养均与接种菌相符,考虑假体周围感染兔模型构建成功。

使用无菌技术从手术部位收取植入的螺钉和垫圈,将垫圈用 5 mL 磷酸盐缓冲盐水(PBS)冲洗 5 次,获取假体周围菌液原样本。对菌液进行涂板培养:培养 18~24 h,通过菌落形态、涂片镜检进行确认,随后进行细菌计数。细菌阳性率=(接种菌的数量/总细菌的数量)×100%。

1.4 生物膜的电镜观察

13 d 后静脉注射苯巴比妥 100 mg/kg 对兔子实施安乐死。使用无菌技术从手术部位收取植入的螺钉和垫圈。将垫圈用 5 mL 磷酸盐缓冲盐水冲洗 5 次,在固定剂(2.5%戊二醛)中保存 24 h<sup>[7]</sup>。脱水并涂上金-钼后,随机选择一个观察区域并标记在垫圈上。然后,用扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)(日本东京 JEOL 有限公司)分析垫圈。由于螺钉形状不规则,因此无法通过 SEM 扫描。所有参与微生物实验和 SEM 研究的人员都不知道样品的类型和分组。

1.5 检测指标

比较 MSSA-B、MSSA-C、MSSA-D 之间菌液浓度和假体周围细菌阳性率。各组对比 D-二聚体表达差

异,明确 D-二聚体在不同时间及不同细菌浓度所致假体周围感染中敏感性 & 特异性有无差异。分析 D-二聚体与细菌感染的不同浓度的相关性 & D-二聚体与感染时间的相关性。

1.6 统计学方法

采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计分析。实验动物的 CRP、ESR、WBC、D-二聚体的浓度为计量资料且都呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组以上使用单因素方差分析,检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。假体周围细菌阳性率为计数资料,以百分比表示,并采用 Mc Nemar 检验。使用皮尔森相关性分析法分析 D-二聚体和细菌浓度与感染时间的相关性。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 假体周围感染兔模型的建立及评估

术后 1 周观察兔子的行为,模型组兔子明显出现右后肢体和左侧不协调,兔子拒绝触地,可明显观察到切口出现红肿等炎症特征,本实验中所有兔均无死亡。术前及术后 1,7,13 d 取各组白兔耳缘静脉抽取血液标本进行检测,统计 CRP、ESR、WBC 及 D-二聚体的浓度(见表 1-4)。

术后 2 周安乐死处死兔子,并从 MSSA-B 组、MSSA-C 组、MSSA-D 组的关节腔液标本中检测到金黄色葡萄球菌,与接种菌类型一致。另外,从 MSSA-B 组、MSSA-C 组、MSSA-D 组的关节腔液标本中检测到金黄色葡萄球菌,与接种菌也一致。以上结果表明假体周围感染兔模型构建成功(见图 2)。

表 1 各组白兔耳缘静脉抽取血液 CRP 含量( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	兔数/只	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 13 d
MSSA-A 组	10	0.53±0.05	0.54±0.07	0.57±0.04	0.50±0.04
MSSA-B 组	10	0.52±0.03	2.55±0.06 <sup>1)</sup>	2.28±0.08 <sup>1)</sup>	2.42±0.03 <sup>1)</sup>
MSSA-C 组	10	0.54±0.06	4.75±0.03 <sup>1)2)</sup>	4.63±0.02 <sup>1)2)</sup>	4.82±0.06 <sup>1)2)</sup>
MSSA-D 组	10	0.51±0.01	5.02±0.06 <sup>1)2)3)</sup>	5.39±0.08 <sup>1)2)3)</sup>	5.05±0.09 <sup>1)2)3)</sup>
F		4.103	215.369	189.115	155.698
P		0.113	1.153×10 <sup>-6</sup>	2.559×10 <sup>-5</sup>	3.662×10 <sup>-6</sup>

注:1)与 MSSA-A 组比, $P < 0.05$ ;2)与 MSSA-B 组比, $P < 0.05$ ;3)与 MSSA-C 组比, $P < 0.05$ 。

表 2 各组白兔耳缘静脉抽取血液 ESR( $\bar{x} \pm s$ , mm/h)

组别	兔数/只	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 13 d
MSSA-A 组	10	1.69±0.06	1.72±0.07	1.59±0.01	1.62±0.08
MSSA-B 组	10	1.63±0.02	2.29±0.08 <sup>1)</sup>	2.42±0.02 <sup>1)</sup>	2.37±0.12 <sup>1)</sup>
MSSA-C 组	10	1.70±0.05	2.69±0.07 <sup>1)2)</sup>	2.81±0.05 <sup>1)2)</sup>	2.88±0.07 <sup>1)2)</sup>
MSSA-D 组	10	1.67±0.07	4.05±0.03 <sup>1)2)3)</sup>	4.11±0.08 <sup>1)2)3)</sup>	4.25±0.07 <sup>1)2)3)</sup>
F		2.618	170.691	206.445	181.229
P		0.255	8.169×10 <sup>-5</sup>	6.182×10 <sup>-6</sup>	5.177×10 <sup>-5</sup>

注:1)与 MSSA-A 组比, $P < 0.05$ ;2)与 MSSA-B 组比, $P < 0.05$ ;3)与 MSSA-C 组比, $P < 0.05$ 。

表 3 各组白兔耳缘静脉抽取血液 D-二聚体的相对水平(±s)

组别	兔数/只	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 13 d
MSSA-A 组	10	1.00±0.02	1.05±0.03	1.04±0.07	0.96±0.04
MSSA-B 组	10	1.00±0.01	2.29±0.08 <sup>1)</sup>	2.12±0.02 <sup>1)</sup>	2.17±0.10 <sup>1)</sup>
MSSA-C 组	10	1.00±0.02	2.79±0.07 <sup>1)2)</sup>	2.81±0.07 <sup>1)2)</sup>	2.88±0.09 <sup>1)2)</sup>
MSSA-D 组	10	1.00±0.03	3.18±0.06 <sup>1)2)3)</sup>	3.20±0.04 <sup>1)2)3)</sup>	3.26±0.01 <sup>1)2)3)</sup>
F		2.063	155.600	189.662	89.710
P		0.511	1.821×10 <sup>-4</sup>	5.299×10 <sup>-5</sup>	4.058×10 <sup>-4</sup>

注:1)与 MSSA-A 组比, $P<0.05$ ;2)与 MSSA-B 组比, $P<0.05$ ;3)与 MSSA-C 组比, $P<0.05$ 。

表 4 各组白兔伤口处 WBC 含量(±s,10<sup>9</sup>/L)

组别	兔数/只	术后 1 d	术后 7 d	术后 13 d
MSSA-A 组	10	7.26±0.11	7.45±0.08	7.29±0.17
MSSA-B 组	10	7.63±0.06 <sup>1)</sup>	7.88±0.17 <sup>1)</sup>	7.85±0.33 <sup>1)</sup>
MSSA-C 组	10	8.91±0.13 <sup>1)2)</sup>	8.69±0.19 <sup>1)2)</sup>	8.72±0.12 <sup>1)2)</sup>
MSSA-D 组	10	11.88±0.22 <sup>1)2)3)</sup>	11.56±0.31 <sup>1)2)3)</sup>	11.59±0.48 <sup>1)2)3)</sup>
F		183.142	131.231	201.846
P		2.552×10 <sup>-4</sup>	3.411×10 <sup>-4</sup>	1.581×10 <sup>-5</sup>

注:1)与 MSSA-A 组比, $P<0.05$ ;2)与 MSSA-B 组比, $P<0.05$ ;3)与 MSSA-C 组比, $P<0.05$ 。

2.2 感染后 13 d 葡萄球菌生物膜的形成

评估 MSSA 感染后 13 d 后假体关节生物膜形成的变化。用扫描电镜直接观察随机选取区域的假体生

物膜的形成情况(见图 2),除 MSSA-B 组外,MSSA-C 组和 MSSA-D 组可见生物膜大量形成,三组均可见密集

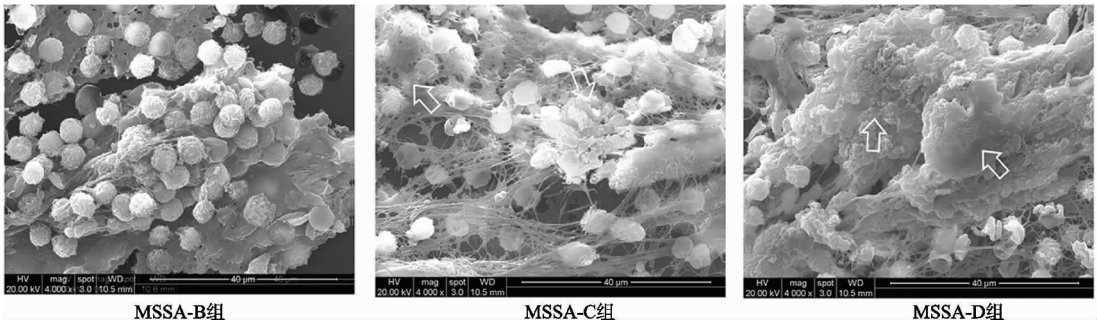


图 2 扫描电子显微镜观察植入假体表面生物膜及附着葡萄球菌的图像(箭头指示生物膜,×1 000)

2.3 不同浓度细菌对假体周围细菌阳性率的影响

各组(B、C、D 组)之间不同菌液浓度的假体周围细菌阳性率有差异( $F=214.366, P=6.125\times10^{-5}$ )。与 MSSA-B 组( $25.24\pm3.61$ )比,MSSA-C 组( $31.41\pm1.92$ )和 MSSA-D 组( $51.36\pm2.88$ )的细菌阳性率明显增加,差异均有统计学意义( $t=6.251, 9.998; P=0.014, 0.005$ )。另外,与 MSSA-C 组比,

MSSA-D 组的假体周围细菌阳性率增加,差异均有统计学意义( $t=4.552, P=0.023$ )。

2.4 D-二聚体的动态表达与感染时间的相关性

分析各组的 D-二聚体的表达与感染时间的相关性(见表 5),D-二聚体和感染时间之间无相关性( $P=0.588, 0.247, 0.099, 0.062$ )。

2.5 D-二聚体的动态表达与细菌浓度的相关性

表 5 各组的 D-二聚体水平与感染时间的相关性(±s)

组别	术前	术后 1 d	术后 7 d	术后 13 d	P
MSSA-A 组	1.00±0.02	1.05±0.03	1.04±0.07	0.96±0.04	0.588
MSSA-B 组	1.00±0.01	2.29±0.08	2.12±0.02	2.17±0.10	0.247
MSSA-C 组	1.00±0.02	2.79±0.07	2.81±0.07	2.88±0.09	0.099
MSSA-D 组	1.00±0.03	3.18±0.06	3.20±0.04	3.26±0.01	0.062

分析各组的 D-二聚体的表达与细胞感染浓度的相关性(见表 6),在 1,7,13 d 时间点,D-二聚体和细菌浓度均正相关( $P=0.003, 0.002, 0.001; r=0.921, 0.955, 0.923$ )。

3 讨论

目前在临床实践中仍缺乏广泛采用的有效 PJI 诊断方法。以往研究主要集中于炎症标志物,而最近研究发现凝血级联反应的启动是 PJI 的常见早期事件,

表 6 术后 1 d D-二聚体水平与细菌浓度的相关性( $\bar{x}\pm s$ )

时间	MSSA-A 组	MSSA-B 组	MSSA-C 组	MSSA-D 组	<i>P</i>	<i>r</i>
术后 1 d	1.05±0.03	2.29±0.08	2.79±0.07	3.18±0.06	0.003	0.921
术后 7 d	1.04±0.07	2.12±0.02	2.81±0.07	3.20±0.04	0.002	0.955
术后 13 d	0.96±0.04	2.17±0.10	2.88±0.09	3.26±0.01	0.001	0.923

参与该过程的许多相关分子也是炎症反应的重要放大因子<sup>[8]</sup>。血液中 D-二聚体是一种重要的凝血生物标志物,具有鉴定 PJI 的疑似病例或排除非 PJI 病例的潜在作用。

D-二聚体已用于监测与全关节置换术发生后深静脉血栓形成和失血有关的纤溶活性波动<sup>[9-10]</sup>。同时,D-二聚体本身充当炎症反应的调节剂和增强剂,并有助于感染性生物或炎症细胞的定位<sup>[11-12]</sup>。一项前瞻性队列研究共招募 684 名败血症患者,并观察到更高水平的 D-二聚体与死亡率增加相关,该研究突显 D-二聚体在败血症患者中的预后意义<sup>[13]</sup>。Xie 等<sup>[14]</sup>的研究显示血浆 D-二聚体水平在初次 PJI 后 6 h 达到峰值,维持升高 24 h,并持续 90 d 恢复到术前水平。Parvizi 等<sup>[15]</sup>提出了假体周围关节感染的新定义,并列出了三种循环标志物(CRP,D-二聚体和 ESR)作为术前诊断的次要标准。与之前的研究一致,本研究观察到 PJI 葡萄球菌感染兔模型中 D-二聚体明显升高,而且还进一步观察到与 D-二聚体感染细菌浓度正相关。但是同样观察到 CRP 和 ESR 水平也随着感染细菌的浓度增加而持续增加,表明 PJI 的诊断可能同时需要血液 D-二聚体、CRP、ESR 水平的共同指示。

另外,血液中 D-二聚体的诊断价值受到最近发表的几项研究的质疑,这些研究认为对原发性或持续性 PJI 的诊断仅具有中等敏感性和特异性<sup>[16-17]</sup>。有荟萃分析的研究总结表明,单个特异性 D-二聚体测试的阳性结果仍不能诊断 PJI。对于 D-二聚体作为 PJI 的诊断生物标志物的价值判断,应保持保守的态度<sup>[18]</sup>。CRP 和 ESR 都是急性期的指标,也是广泛建立的 PJI 血清标志物<sup>[16-17,19-20]</sup>。CRP,D-二聚体和纤维蛋白原的常规检测具有成本效益,CRP 检测的价格约为 ESR 的两倍<sup>[21-23]</sup>。根据最新的荟萃分析结果<sup>[18]</sup>和本研究的结果,笔者推测 D-二聚体结合 ESR 或 D-二聚体结合 CRP 在诊断 PJI 中可能具有较好的应用前景。

由于大多数与假体相关的感染是由表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)和 MSSA 引起的<sup>[24]</sup>,聚乙烯对表皮葡萄球菌极具吸引力,但是假体金属更适合 MSSA 的黏附<sup>[25]</sup>。因此,PJI 治愈率的差异与多种复杂因素有关。浮游细菌附着在植入物上产生的生物膜使 PJI 的治疗更加困难,原因是生物膜可以抵抗宿主的细胞和体液免疫反应,而且对抗菌剂的敏感性低。另外,生物膜内的细菌生存时间更长,并成为细菌的来源,这些细菌扩

散到植入物表面的其他部位,可以形成新的生物膜。本研究观察到中浓度和高浓度在 13 d 时已经有较多的生物膜形成,此时 D-二聚体已经持续增加,但是无论高浓度或低浓度 MSSA 感染 1 d 即发现 D-二聚体和细菌数量明显增加但是此时还未观察到生物膜形成。因此,D-二聚体的浓度变化对 PJI 的早期诊断有价值。

本研究中提出的动物模型复制了关节假体中常用的生物材料的关节内植入,但存在如下缺陷:首先,该动物模型与人类假体关节置换的力学模式不同。其次,这种动物模型适用于 PJI 中血液和其他指标的变化,但不适用于其他人工关节研究,例如关节假体松动。因此,仍需要开发更接近人类假体的人工关节动物模型。另外,需要进一步分析在不同菌种感染的假体模型中 D-二聚体的变化与细菌感染的相关性,以确定 D-二聚体是否可以作为最敏感的诊断标志物。

综上所述,金黄色葡萄球菌感染假体植入兔模型中可形成生物膜,而且 D-二聚体与金黄色葡萄球菌浓度正相关,因此 D-二聚体可作为一种极为敏感金黄色葡萄球菌的变化指标,与 CRP 及 ESR 指标有相当的诊断效能。

参考文献

[1] BEAM E, OSMON D. Prosthetic joint infection update[J]. Infect Dis Clin North Am, 2018, 32(4): 843-859.

[2] 苗润青, 曹力, 努尔艾力江·玉山, 等. D-二聚体对髋、膝关节置换术后慢性假体周围感染诊断价值的研究[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(6): 464-468.

[3] FLURIN L, GREENWOOD-QUAINTANCE K E. Microbiology of polymicrobial prosthetic joint infection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 94(3): 255-259.

[4] 侯智慧, 王凌峰, 谷明娟. D-二聚体测定在兔深二度重度烫伤后并发急性肺栓塞诊断中的指导意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(4): 340-343.

[5] LEE Y S, LEE Y K, HAN S B, et al. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 36-39.

[6] SEMERARO F, AMMOLLO C T, CAIRONI P, et al. D-dimer corrected for thrombin and plasmin generation is a strong predictor of mortality in patients with sepsis[J]. Blood Transfus, 2020, 18(4): 304-311.

[7] FUJIMURA S, SATO T, KIKUCHI T, et al. Efficacy of clarithromycin plus vancomycin in mice with implant-re-

- lated infection caused by biofilm-forming staphylococcus aureus[J]. *J Orthop Sci*, 2019, 14(1): 658-661.
- [8] WU H, MENG Z, PAN L, et al. Plasma fibrinogen performs better than plasma d-dimer and fibrin degradation product in the diagnosis of periprosthetic joint infection and determination of reimplantation timing[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(8): 2230-2236.
- [9] HANSRANI V, KHANBHAI M, MCCOLLUM C. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906(1): 23-31.
- [10] BORGÉN P O, DAHL O E, REIKERAS O. Biomarkers of coagulation and fibrinolysis during cemented total hip arthroplasty with pre-versus postoperative start of thromboprophylaxis[J]. *Thrombosis*, 2013(1): 10-15.
- [11] GUO X, LIU Y, LI D, et al. Plasma thrombomodulin levels are associated with endothelial injury in patients with bacterial infections[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(9): 1-11.
- [12] MEREDITH J, KHEDIM C A, HENDERSON P, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in a patient receiving infliximab therapy for inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 10(1): 1-10.
- [13] RODELO J R, DE LA ROSA G, VALENCIA M L, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis [J]. *Am J Emerg Med* 2012, 30(1): 1991-1999.
- [14] XIE J, MA J, YAO H, et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial [J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(2): 2458-2464.
- [15] PARVIZI J, TAN T L, GOSWAMI K, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidencebased and validated criteria [J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(3): 1309-1314.
- [16] LI R, SHAO H Y, HAO L B, et al. Plasma fibrinogen exhibits better performance than plasma D-dimer in the diagnosis of periprosthetic joint infection: A multicenter retrospective study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 101(3): 613-619.
- [17] FU J, NI M, CHAI W, et al. Synovial fluid viscosity test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(4): 1197-1204.
- [18] ZHANG Q, DONG J, ZHOU D, et al. Circulating d-dimer versus fibrinogen in the diagnosis of peri-prosthetic joint infection: a meta-analysis[J]. *Surg Infect*, 2021, 22(2): 200-210.
- [19] XIONG L, LI S, DAI M. Comparison of D-dimer with CRP and ESR for diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(7): 240-251.
- [20] XU H, XIE J, HUANG Q, et al. Plasma fibrin degradation product and D-dimer are of limited value for diagnosing periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(2): 2454-2460.
- [21] XU C, QU P F, CHAI W, et al. Plasma fibrinogen may predict persistent infection before reimplantation in two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic hip infection[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(6): 133-139.
- [22] ZHOU R, FANG C, YAN J L, et al. A C-reactive protein immunosensor based on platinum nanowire/titania nanotube composite sensitized electrochemiluminescence [J]. *Talanta*, 2019, 205(8): 1-12.
- [23] KAMOLRATANAPIBOON K, TANTANATE C. Inappropriate use of D-dimer and impact on the test characteristics for deep vein thrombosis exclusion[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(5): 431-436.
- [24] JOSSE J, VALOUR F, MAALI Y, et al. Interaction between staphylococcal biofilm and bone; how does the presence of biofilm promote prosthesis loosening [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10(2): 1602-1609.
- [25] INOUE D, KABATA T, KAJINO Y, et al. Iodine-supported titanium implants have good antimicrobial attachment effects[J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24(3): 548-551.

(收稿日期: 2021-04-17)