

· 综述 ·

## 假体周围感染遗传易感性的研究现状<sup>△</sup>

董 柏, 郑 稼\*, 董永辉, 代志鹏

[河南大学人民医院(河南省人民医院)骨科, 河南郑州 450003]

**摘要:** 关节置换术后假体周围感染是人工关节置换术后的严重并发症之一, 给患者经济、心理、生活带来严重的负担。其发病机制尚未明确。近年来随着基因测序技术的发展, 对复杂疾病进行遗传分析已成为当下热点。本文综述了白细胞介素、甘露糖结合凝集素、Toll样受体、肿瘤坏死因子等单核苷酸多态性在关节置换术后假体周围感染中的遗传易感性。

**关键词:** 关节置换术, 假体周围感染, 遗传易感性

**中图分类号:** R687.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 14-1280-05

**Current research on genetic susceptibility to periprosthetic joint infection // DONG Bai, ZHENG Jia, DONG Yong-hui, DAI Zhi-peng. Department of Orthopaedics, People's Hospital of Henan Province, Henan University, Zhengzhou 450003, China**

**Abstract:** Prosthetic joint infection is one of the serious complications after total joint arthroplasty, which brings serious burden to patients in economy, psychology and life. The pathogenesis is not clear. In recent years, with the development of gene sequencing technology, genetic analysis of complex diseases has become a hot spot. This paper reviews the genetic susceptibility of single nucleotide polymorphisms of interleukin, mannose-binding lectin, toll like receptor, and tumor necrosis factor in prosthetic joint infection.

**Key words:** total joint arthroplasty, prosthetic joint infection, genetic susceptibility

人工关节感染 (prosthetic joint infection, PJI) 是导致关节置换术失败的最严重的并发症之一, 据报道, PJI 的发病率为 0.8%~1.4%<sup>[1]</sup>。PJI 的发生将给患者带来巨额的经济负担和难以接受的痛苦。由于其发病机制目前仍不明确, 尽管外科医师已经通过缩短手术时间、优化手术无菌环境和控制术前血糖、BMI 等方式来降低 PJI 的发生率, 但随着接受关节置换手术的患者不断增加, PJI 仍是导致手术失败的重要原因<sup>[2, 3]</sup>。自从 1996 年单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 被认为是“第三代分子标记”以来, 从基因层面探究疾病的发病机制和研发新的治疗手段已经成为当下热门。随着测序技术的发展, 现已发现越来越多单核苷酸多态性位点与疾病的发生有关。本文对关于 PJI 的 SNP 已有研究成果进行综述 (表 1)。

### 1 白细胞介素 (interleukin, IL)

IL 是一种调节蛋白。当人体受到如感染、创伤

和缺氧等应激时, 会激活细胞内第二信使和信号转导通路并参与机体的免疫反应。研究发现 IL 在 PJI 患者的血清或关节液中表达明显升高, 其中 IL-1、IL-6、IL-17 的诊断效能相对较高, 被推荐作为 PJI 的诊断标志物<sup>[4]</sup>。

IL-1 家族是最大的白细胞介素家族, 有 11 个成员。IL-1 $\beta$  由一个 7.5kb 的包含 7 个外显子的基因编码, IL-1 $\beta$  在 IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的参与下共同触发复杂的炎症反应, 将先天性免疫反应和适应性免疫反应联系起来并增强了宿主对感染的抵抗力<sup>[5]</sup>。Stahelova 等<sup>[6]</sup> 收集 471 例捷克患者血样, 包括 89 例 PJI 患者及 214 例无菌性松动患者和 168 例健康对照组受试者, 测序结果显示携带 rs16944 T 等位基因显著增加了 PJI 的易感性 ( $P=0.006$ ), 而 rs1143634 与 PJI 的发生无显著相关性。Erdemli 等<sup>[7]</sup> 纳入 88 例土耳其患者, 发现 PJI 患者的关节液中 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达升高 ( $P<0.001$ ), IL-1 的 RN-VNTR 多态性与 PJI 的患病风险有统计学意义 ( $P=0.002$ )。

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.14.07

**△基金项目:** 国家自然科学基金青年项目(编号:82002300);河南省自然科学基金青年项目(编号:212300410242)

**作者简介:** 董柏, 硕士研究生, 研究方向: 关节外科相关基础与临床研究, (电话)18737838622, (电子信箱)315034854@qq.com

**\*通信作者:** 郑稼, 电话:18539260180, (电子信箱)zhengjia90180@sina.com

表 1 PJI 相关基因的 SNP 位点研究现状

基因	地区	SNP 位点
IL	英格兰、捷克、土耳其	rs16944 <sup>[6]</sup> 、rs1143634 <sup>[6]</sup> 、rs1800795 <sup>[6, 7, 11]</sup> 、rs1800797 <sup>[6]</sup> 、RN-VNTR <sup>[7]</sup> 、rs2243250 <sup>[13]</sup> 、rs583911 <sup>[13]</sup> 、rs3212227 <sup>[13]</sup> 、rs17860508 <sup>[13]</sup> 、rs2275913 <sup>[13]</sup> 、rs763780 <sup>[13]</sup> 、rs7517847 <sup>[13]</sup>
CXCL	捷克	rs4074 <sup>[13]</sup> 、rs425535 <sup>[13]</sup> 、rs2230054 <sup>[13]</sup>
MBL	英格兰、捷克	rs1800450 <sup>[19, 20]</sup> 、rs5030737 <sup>[19]</sup> 、rs7096206 <sup>[19, 20]</sup> 、rs11003125 <sup>[19, 20]</sup>
TLR	美国、捷克	rs5743708 <sup>[24, 25]</sup> 、rs4986790 <sup>[25]</sup> 、rs4986791 <sup>[25]</sup>
TNF-α	捷克、土耳其	rs1800629 <sup>[6]</sup> 、rs361525 <sup>[6, 7]</sup>
MMP-1	英格兰	rs5854 <sup>[11]</sup> 、rs554499 <sup>[11]</sup> 、rs2397776 <sup>[11]</sup> 、rs470747 <sup>[11]</sup>
OPG	英格兰、捷克	rs2073617 <sup>[33]</sup> 、rs2073618 <sup>[33]</sup> 、rs3102735 <sup>[33, 35]</sup>
VDR	英格兰	VDR-T <sup>[11]</sup>

注：PJI, prosthetic joint infection, 人工关节感染；SNP, single nucleotide polymorphism, 单核苷酸多态性；IL, interleukin, 白细胞介素；CXCL, CXC-chemokine ligand, CXC 趋化因子配体；MBL, mannose-binding lectin, 甘露糖结合凝集素；TLR, toll-like receptors, Toll 样受体；TNF-α, tumor necrosis factor-α, 肿瘤坏死因子-α；MMP-1, matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶；OPG, osteoprotegerin, 骨保护素；VDR, vitamin D receptor, 维生素 D 受体

IL-6 是一种急性期反应蛋白，当机体受到损伤等应激反应时，巨噬细胞和单核细胞等立即产生并释放 IL-6 参与对病原体的清除和组织修复工作。在最近发布的指南中，血清 IL-6 水平被推荐为 PJI 诊断的补充指标<sup>[8]</sup>。邵明鑫等<sup>[9]</sup>通过对急性 PJI 患者进行术后随访，发现保留假体的清创术具有良好的疗效并且显著降低了血清 IL-6 的水平。有研究发现 IL-6 启动子区域的 IL-6-174 位点 (rs1800795) 可能与其血清浓度有关<sup>[10]</sup>。Erdemli 等<sup>[7]</sup>发现 IL-6 在 PJI 患者血清中的表达显著升高 ( $P < 0.001$ )，但在关节液中并没有发现显著差异，通过测序发现 rs1800795 的 C 等位基因会增加 PJI 的患病风险 ( $P = 0.03$ ,  $OR = 9.71$ )。而 Malik 等<sup>[11]</sup>的一项研究得出了不同结论，该研究并未发现 rs1800795 和 rs1800797 与 PJI 的相关性。Stahelova 等<sup>[6]</sup>也得出了类似结论，并且通过最大期望法估算单倍体频率，在 rs1800795 和 rs1800797 位点发现了较强的连锁不平衡，但各组间单倍型频率分布无统计学意义。

辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 是一种新发现的能够分泌 IL-17 的 T 细胞亚群，在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义。其分泌的 IL-17A 诱导 CXC 趋化因子配体 1 (CXC-chemokine ligand 1, CXCL1) 和 CXC 趋化因子配体 5 (CXC-chemokine ligand 5, CXCL5) 的释放，通过 CXC 趋化因子受体 2 (CXC-chemokine receptor 2, CXCR2) 刺激中性粒细胞趋化，导致中性粒细胞向感染

部位积聚<sup>[12]</sup>。Navratilova 等<sup>[13]</sup>招募 98 例捷克 PJI 患者和 438 例对照组受试者对上述 Th-17 通路相关 IL 及趋化因子进行基因测序，但结果显示 IL-4 rs2243250、IL-12A rs583911、IL-12B rs17860508、IL-12B rs3212227、IL-17A rs2275913、IL-17F rs763780、IL-23R rs7517847、CXCL1 rs4074、CXCR2 rs2230054、CXCL5 rs425535 均与 PJI 的发生无显著相关性。

## 2 甘露糖结合凝集素 (mannose-binding lectin, MBL)

MBL 是先天性免疫的重要成员，是一种急性期蛋白，在肝脏中合成，分泌并储存于血浆中。MBL 的功能包括参与补体的激活、炎症因子的调节等<sup>[14]</sup>。有大量研究指出 MBL 的遗传差异会导致感染性疾病、传染性疾病、自身免疫性疾病的易感性增加<sup>[15-17]</sup>。人类 MBL 是由 MBL2 基因编码的，位于 10q11.2-q21。研究显示其外显子 1 的第 52 位 (rs5030737)、54 位 (rs1800450)、57 位 (rs1800451) 密码子突变及启动子的 -550 (rs11003125)、-221 (rs7096206)、+4 (rs7095891) 位点的 H/L、X/Y、P/Q 变异可能与 MBL 的血清浓度和功能相关<sup>[18]</sup>。

Malik 等<sup>[19]</sup>招募 312 例来自英国的患者，采用 SNaPshot 方法进行基因测序，发现与对照组相比 rs11003125 的 L 等位基因 ( $P = 0.01$ ,  $OR = 1.90$ ,  $95\%CI =$

1.14~3.16)、LL 基因型 ( $P=0.05$ )、rs1800450 的 GG 基因型 ( $P=0.05$ ,  $OR=1.47$ ,  $95\%CI=0.79\sim 2.72$ ) 与 PJI 的发生有显著相关性, 而 rs7096206 和 rs5030737 与 PJI 无显著相关性。Navratilova 等<sup>[20]</sup> 收集 357 例捷克患者血样进行测序也得出了类似结论, 与健康对照组相比, rs11003125 的 L 等位基因 ( $P=0.01$ ,  $RR=1.595$ ,  $95\%CI=1.119\sim 2.274$ )、LL 基因型 ( $P=0.006$ ,  $RR=1.944$ ,  $95\%CI=1.213\sim 3.113$ ) 均增加了 PJI 的易感性, rs1800450、rs7096206 在捷克患者中并未发现与 PJI 的患病风险相关。但其根据手术部位的不同进行分层分析时发现髋关节 PJI 患者 rs7096206 的 XX 纯合子基因型频率 ( $P=0.048$ ) 显著高于无菌松动组。该研究还测定了患者的血清 MBL 浓度, 结果显示存在“基因-剂量”效应, 携带 rs11003125 L 等位基因、rs7096206 X 等位基因、rs1800450 A 等位基因会显著降低血清 MBL 浓度。此外, 作者还发现了-550、-221 和+54 位点存在显著的连锁不平衡, 构成了 4 种单倍型 HYG、LYG、LXG 和 LYA, 然而与对照组相比 4 种单倍型的频率分布未发现统计学差异。

### 3 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLR)

TLR 是一种跨膜蛋白, 主要参与先天性免疫反应。目前已经发现的人 TLRs 家族成员有 11 个, 其中 TLR2 在 11 个家族成员中占有特殊地位。TLR2 通过与 TLR1 或 TLR6 形成异二聚体参与对革兰氏阳性菌的免疫应答。而其他 TLRs 通常形成同源二聚体, 其中 TLR4 在质膜上表达并参与对革兰氏阴性菌的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的识别<sup>[21]</sup>。Tamaki 等<sup>[22]</sup> 在 PJI 和无菌性松动患者的关节滑膜中均发现了 TLR2、TLR4 的高表达。

Zukowski 等<sup>[23]</sup> 在 299 例需要接受心脏外科手术的患者中发现 TLR2 R753Q (rs5743708) GA 基因型人群的金黄色葡萄球菌鼻携带率明显高于 GG 野生型纯合子 ( $P=0.0005$ )。El-Helou 等<sup>[24]</sup> 设计了一个体外模型细胞实验, 通过转染 HEK293 细胞表达 TLR2 野生型基因及 R753Q 突变基因, 然后与金黄色葡萄球菌的肽聚糖 (peptidoglycan, PGN) 共同孵育, 结果显示 TLR2 R753Q 突变型基因损害了细胞对金黄色葡萄球菌 PGN 的免疫和炎症反应。但是其临床实验通过收集 76 例由金黄色葡萄球菌感染所致的美国 PJI 患者及 208 例非感染美国患者的组织样本进行基因测序, 结果显示 R753Q SNP 的基因型与等位基因分布均与 PJI 的发生无显著相关性。Mrzek 等<sup>[25]</sup> 对 350

例捷克白种人的血清样本进行测序也得出了类似结论, 结果显示 TLR2 R753Q、TLR4 D299G (rs4986790)、TLR4 T3991 (rs4986791) 均与 PJI 无显著相关性。

### 4 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  作为一种促炎因子, 在先天性免疫中发挥抵抗病原体的作用, 其基因位于 6q21.4, 长约 3.6 kbp, 包含 4 个外显子和 3 个内含子。有研究发现其在假体周围环境中的表达与假体的生物相容性有关<sup>[26]</sup>。骨关节炎患者在接受关节置换术后, 患者血清 TNF- $\alpha$  的水平处于较低且平稳的状态, 当 PJI 发生时血清浓度会相对升高, 但由于其敏感性与特异性较低, 并不适合作为 PJI 的血清诊断标志物<sup>[27, 28]</sup>。然而 Erdemli 等<sup>[7]</sup> 发现其在 PJI 患者关节液中的表达显著升高, 并且通过测序发现 TNF- $\alpha$ -238 (rs361525) 的 G 等位基因会增加 PJI 的风险 ( $P=0.006$ )。有研究也发现 rs361525 与感染性疾病, 如脓毒血症等的发展有关<sup>[29]</sup>。Stahelova 等<sup>[6]</sup> 曾对 rs361525 和 TNF- $\alpha$ -308 (rs1800629) 这两个 SNPs 进行分型研究, 但并未发现其会导致 PJI 的患病风险增加, 这与上述研究的结论不同。

### 5 其他

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 属于锌依赖性内肽酶家族。研究发现从感染的假体周围组织中分离出的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌会分泌细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 并且上调了 MMP-9 的表达<sup>[30]</sup>。MMP 包含多种类型, MMP-1 是最普遍表达的间质胶原酶, 其基因位于 11q22.3。Malik 等<sup>[11]</sup> 的研究显示 MMP1-1 rs5854、MMP1-2 rs554499、MMP1-3 rs2397776、MMP1-4 rs470747 均与 PJI 的发生无统计学意义。

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 属于 TNF 受体超家族, 其基因位于 8q23-24, 主要由成骨细胞和骨髓基质细胞分泌并在人体骨组织中表达。既往有研究发现人工关节在使用过程中产生的钛微粒会引起 OPG 配体的表达增高并促进骨吸收和骨溶解<sup>[31]</sup>。有研究在金黄色葡萄球菌感染所致的 PJI 患者的组织中观察到了 OPG 的表达<sup>[32]</sup>。Malik 等<sup>[33]</sup> 曾在英国白种人群中对 OPG 相关的 SNP 位点测序时发现 OPG-163 (rs3102735) 增加了髋关节 PJI 的患病风险。但是 3

年后其发表了一篇简短说明纠正了数据错误,因此 rs3102735、rs2073617、rs2073618 均与髋关节 PJI 易感性无显著相关性<sup>[34]</sup>。Navratilova 等<sup>[35]</sup>通过对 534 名捷克受试者进行基因测序,结果显示 rs3102725 不会增加 PJI 的患病风险,这印证了前人的结论。

维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 是一种亲核蛋白,属于核类固醇受体超家族。VDR 通过与维生素 D 结合发挥作用,既往认为维生素 D 和 VDR 主要与人体骨代谢的调节有关,而其在免疫反应中的作用是当下研究的热点。张恒维等<sup>[36]</sup>发现维生素 D 会通过影响巨噬细胞极化来调节人体的免疫反应。He 等<sup>[37]</sup>对 550 名中国儿童的血样进行测序,发现 VDR 的基因多态性可能与儿童脓毒血症的易感性有关。Malik 等<sup>[11]</sup>招募了 312 名来自英格兰的白种人,通过测序发现 VDR-T 的 T 等位基因频率 ( $P=0.007$ ,  $OR=1.76$ ,  $95\%CI=1.16\sim 2.66$ ) 和 TT 基因型 ( $P=0.028$ ) 增加了髋关节 PJI 的易感性。

## 6 小 结

PJI 是关节置换术后的严重并发症,目前 PJI 的治疗方式中保留假体的清创术联合置管引流和二期翻修术的优势已被认可<sup>[38, 39]</sup>。但多次手术带来的痛苦和昂贵的费用是患者所不能承受的,由于骨科假体周围的微环境易于微生物定植和生物膜的形成,使 PJI 的诊断和治疗难度较高,因此通过对 PJI 基因多态性的研究进一步探索其发病机制和研发新型药物是有意义的<sup>[40]</sup>。由于基因在不同地区和种族间存在遗传差异,我国属于多民族大国,且目前对于 PJI 遗传易感性的研究较少,因此投入大量精力对我国不同地区和种族人群进行基因多态性研究是非常有必要的。

## 参考文献

- Runner RP, Mener A, Roberson JR, et al. Prosthetic joint infection trends at a dedicated orthopaedics specialty hospital [J]. *Adv Orthop*, 2019, 2019 (1): 4629503.
- 毛伟, 李爱国, 董飞, 等. 膝关节假体周围感染危险因素的荟萃分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (7): 620-623.
- Dobson PF, Reed MR. Prevention of infection in primary THA and TKA [J]. *Efort Open Rev*, 2020, 5 (10): 604-613.
- Saleh A, Ramanathan D, Siqueira MB, et al. The diagnostic utility of synovial fluid markers in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 25 (11): 763-772.
- Galozzi P, Bindoli S, Doria A, et al. The revisited role of interleukin-1 alpha and beta in autoimmune and inflammatory disorders and in comorbidities [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20 (4): 102785.
- Stahelova A, Mrazek F, Smizansky M, et al. Variation in the IL1B, TNF and IL6 genes and individual susceptibility to prosthetic joint infection [J]. *BMC Immunol*, 2012, 13 (25): 411-419.
- Erdemli B, Özbek EA, Başarir K, et al. Proinflammatory biomarkers' level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2018, 52 (2): 143-147.
- 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.
- 邵明鑫, 刘慧, 邢艳. 保留假体清创治疗急性假体周围感染 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (2): 119-122.
- Wagh P, Kulkarni P, Kerkar S, et al. Polymorphism of interleukin-6-174 G/C (rs1800795) & the corresponding interleukin-6 level as a prognostic marker of cervical cancer [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154 (2): 391-398.
- Malik MH, Jury F, Bayat A, et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66 (8): 1116-1120.
- Catar RA, Chen L, Cuff SM, et al. Control of neutrophil influx during peritonitis by transcriptional cross-regulation of chemokine CXCL1 by IL-17 and IFN- $\gamma$  [J]. *J Pathol*, 2020, 251 (2): 175-186.
- Navratilova Z, Gallo J, Mrazek F, et al. Genetic variation in key molecules of the Th-17 immune response is not associated with risk for prosthetic joint infection in a czech population [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012, 156 (3): 248-252.
- Zhou J, Hu M, Li J, et al. Mannan-binding lectin regulates inflammatory cytokine production, proliferation, and cytotoxicity of human peripheral natural killer cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019 (1): 6738286.
- Medetalibeyoglu A, Bahat G, Senkal N, et al. Mannose binding lectin gene 2 (rs1800450) missense variant may contribute to development and severity of COVID-19 infection [J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 89 (1): 104717.
- Xu J, Chen G, Yan Z, et al. Effect of mannose-binding lectin gene polymorphisms on the risk of rheumatoid arthritis: evidence from a meta-analysis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24 (3): 300-313.
- Cheng S, Zhu J, Liu X, et al. Association between variants of the mannose-binding lectin 2 gene and susceptibility to sepsis in the hainan island [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28 (1): e936134.
- Carmo RF, Neves JR, Oliveira PR, et al. The role of mannose-binding lectin in leprosy: a systematic review [J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 93 (1): 104945.
- Malik MH, Bayat A, Jury F, et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure-positive association with mannose-binding lectin [J]. *J Arthroplasty*, 2007, 22 (2): 265-270.

- [20] Navratilova Z, Gallo J, Mrazek F, et al. MBL2 gene variation affecting serum MBL is associated with prosthetic joint infection in Czech patients after total joint arthroplasty [J]. *Tissue Antigens*, 2012, 80 (5): 444-451.
- [21] Liu H, Wang J, Lin J, et al. LPS induced PCT production via TLR-4/NF- $\kappa$ B pathway: it is the difference of G-/G+ bacteremia rats [J]. *Cytokine*, 2021, 137 (1): 155317.
- [22] Tamaki Y, Takakubo Y, Goto K, et al. Increased expression of toll-like receptors in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36 (3): 598-608.
- [23] Żukowski M, Taryma-Leśniak O, Kaczmarczyk M, et al. Relationship between toll-like receptor 2 R753Q and T16934A polymorphisms and staphylococcus aureus nasal carriage [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017, 49 (2): 110-115.
- [24] El-Helou O, Berbari EF, Brown RA, et al. Functional assessment of toll-like receptor 2 and its relevance in patients with staphylococcus aureus infection of joint prosthesis [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72 (1): 47-53.
- [25] Mrazek F, Gallo J, Stahelova A, et al. Coding variants of TLR2 and TLR4 genes do not substantially contribute to prosthetic joint infection [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62 (5): 483-487.
- [26] Hussain T, Gellrich D, Siemer S, et al. TNF- $\alpha$ -inhibition improves the biocompatibility of porous polyethylene implants in vivo [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021, 18 (2): 297-303.
- [27] Idzik M, Poloczek J, Skrzep-Poloczek B, et al. The effects of 21-day general rehabilitation after hip or knee surgical implantation on plasma levels of selected interleukins, VEGF, TNF- $\alpha$ , PDGF-BB, and eotaxin-1 [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (5): 605.
- [28] Busch A, Jäger M, Engler H, et al. Diagnostic accuracy of synovial neopterin, TNF- $\alpha$  and presepsin in periprosthetic joint infection: a prospective study [J]. *Z Orthop Unfall*, 2022, 160 (3): 299-306.
- [29] Montes AH, Valle-Garay E, Martin G, et al. The TNF- $\alpha$  (-238 G/A) polymorphism could protect against development of severe sepsis [J]. *Innate Immun*, 2021, 27 (5): 409-420.
- [30] Zaborowska M, Vazirisani F, Shah FA, et al. Immunomodulatory effects exerted by extracellular vesicles from staphylococcus epidermidis and staphylococcus aureus isolated from bone-anchored prostheses [J]. *Biomaterials*, 2021, 278 (1): 121158.
- [31] 蔡贤华, 陈安民, 石晓兵. 不同浓度钛微粒对护骨素/护骨素配体基因表达影响的体外研究 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2005, 13 (5): 48-51.
- [32] Gehrke T, Sers C, Morawietz L, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening [J]. *Scand J Rheumatol*, 2003, 32 (5): 287-294.
- [33] Malik MH, Bayat A, Jury F, et al. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure-association with the RANK/OPG pathway [J]. *Int Orthop*, 2006, 30 (3): 177-181.
- [34] Malik MH. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure-association with the RANK/OPG pathway [J]. *Int Orthop*, 2009, 33 (1): 297.
- [35] Navratilova Z, Gallo J, Smizansky M, et al. Osteoprotegerin gene polymorphism is not associated with prosthetic joint infection after total joint arthroplasty in the czech population [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158 (2): 273-276.
- [36] 张恒维, 刘晓伟, 段康颖, 等. 1,25 二羟基维生素 D3 对强直性脊柱炎巨噬细胞极化的作用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (15): 1395-1400.
- [37] He D, Lu X, Li W, et al. Vitamin D receptor is a sepsis-susceptibility gene in chinese children [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27 (1): e932518.
- [38] 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.
- [39] 王华溢, 杨重飞, 朱锦宇, 等. 二期翻修术治疗微生物培养阳性膝关节置换术后假体周围感染的疗效分析 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2021, 14 (12): 995-1000.
- [40] Reffuveille F, Josse J, Velard F, et al. Bone environment influences irreversible adhesion of a methicillin-susceptible staphylococcus aureus strain [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9 (1): 2865.

(收稿:2022-08-23 修回:2023-02-10)

(同行评议专家:刘侃 陈坚锋 丁凡 程鹏)

(本文编辑:宁桦)