

· 基础研究 ·

二硫苏糖醇对假体周围感染细菌检出的影响[△]

黄金承, 高宗炎, 郑文迪, 强 硕, 段润山, 刘云可, 董永辉, 陈 骁, 代志鹏, 郑 稼, 金 毅*

(河南省人民医院, 河南郑州 450003)

摘要: [目的] 探讨二硫苏糖醇 (dithiothreitol, DTT) 是否可提高关节置换术后假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 患者病原微生物的检出率。[方法] 2020年3月1日—2021年10月30日本科收治的46例慢性PJI患者纳入此前前瞻性研究。清创术取出病变组织分为3份, 1份直接进行细菌培养 (直接组), 1份用生理盐水浸泡滑膜15 min, 用浸泡液行细菌培养 (盐水组), 另1份使用1 mg/ml浓度的DTT液体浸泡滑膜15 min后, 用浸泡液行细菌培养 (DTT组)。比较三种培养结果。[结果] 总体检出率由高至低依次为: DTT组32/46 (69.57%), 直接组20/46 (43.38%), 盐水组17/46 (36.96%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); DTT组病原微生物检出率显著高于直接组 ($P=0.011$) 及盐水组 ($P=0.001$), 而直接组与盐水组病原微生物检出率的差异无统计学意义 ($P=0.529$)。46例的138份送检标本共检出69株细菌, 3种标本处理各主要菌种检出率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。46例中, 术前使用抗生素治疗的28例患者检出率 DTT组为16/28 (57.14%), 直接组10/28 (35.71%), 盐水组8/28 (28.57%), 差异无统计学意义 ($P=0.079$)。术前未使用抗生素的18例检出率为 DTT组16/18 (88.89%), 直接组10/18 (55.56%), 盐水组9/18 (50.00%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较发现 DTT组检出率显著高于盐水组 ($P=0.014$), 但与直接组检出率相比差异不具有统计学意义。[结论] 使用 DTT 浸泡病变组织可提高 PJI 患者病原微生物的检出阳性率。

关键词: 慢性关节假体周围感染, 二硫苏糖醇, 病原微生物, 生物膜

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 21-1982-05

Effect of dithiothreitol on bacteria detection in chronic periprosthetic joint infection // HUANG Jin-cheng, GAO Zong-yan, ZHENG Wen-di, QIANG Shuo, DUAN Run-shan, LIU Yun-ke, DONG Yong-hui, CHEN Xiao, DAI Zhi-peng, ZHENG Jia, JIN Yi. People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou 450003, China

Abstract: [Objective] To investigate whether dithiothreitol (DTT) can improve the detection rate of pathogenic microorganisms in periprosthetic joint infection (PJI) secondary to joint replacement. [Methods] A prospective study was conducted on 46 patients who admitted to our department from March 2020 to October 2021 for chronic PJI. The tissue samples harvested from debridement were divided into 3 parts. One part was directly cultured for bacteria (direct group), the other part was soaked with normal saline for 15 minutes and then cultured with soaking solution (saline group), while the last part was soaked with 1mg/mL DTT solution for 15 minutes and then cultured with soaking solution (DTT group). The bacterial culture results were compared among the three groups. [Results] The overall bacterial detection rate ranked up-down was 32/46 (69.57%) in DTT group, 20/46 (43.38%) in direct group and 17/46 (36.96%) in saline group, with a statistically significant difference among them ($P<0.05$). In term of pairwise comparison, the DTT group had significantly higher detection rate than the direct group ($P=0.011$) and saline group ($P=0.001$), nevertheless there was no significant difference between direct group and saline group ($P=0.529$). A total of 69 bacterial strains were detected in 138 samples from 46 patients without significant differences in the detection rate of major bacterial species among the three sample treatments ($P>0.05$). Among the 46 patients, the detection rate of 28 patients who were treated with antibiotics before surgery was 16/28 (57.14%) in the DTT group, 10/28 (35.71%) in the direct group and 8/28 (28.57%) in the saline group, with no statistical significance ($P=0.079$). However, the detection rate of 18 patients who had no antibiotics before operation was 16/18 (88.89%) in the DTT group, 10/18 (55.56%) in the direct group, and 9/18 (50.00%) in the saline group, which was statistically significant ($P<0.05$). Pairwise comparison showed that the detection rate of DTT group was significantly higher than that of saline group ($P=0.014$), but not significantly different between DTT group and direct group. [Conclusion] Soaking pathological tissues with DTT does improve the detection rate of pathogenic microorganisms in PJI.

Key words: chronic joint periprosthetic infection, dithiothreitol, pathogenic microorganism, biofilm

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.21.13

[△]基金项目:河南省科技攻关项目(编号:202102310113);国家自然科学基金青年基金项目(编号:82002840,82002300)

作者简介:黄金承,主治医师,医学博士,研究方向:关节置换术后假体周围感染的诊治,(电话)13837140761,(电子信箱)drlaohuang@163.com

*通信作者:金毅,(电话)13837153884,(电子信箱)hnjinyimd@163.com

虽然病原微生物的准确检出已被认为是指导关节置换术后假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 治疗方案选择的重要参考因素, 但目前临床中仍有约 7%~39% 的 PJI 病原微生物检测结果为阴性^[1], 使得临床医师无法选择特异性抗生素对 PJI 进行治疗, 影响临床疗效。因此, 如何提高 PJI 病原微生物检出率仍是当前关节外科医师所面临的重大挑战^[2-4]。

传统观念认为引起 PJI 病原微生物检出率低的原因包括检测前的抗生素治疗史^[5]、不合适的培养基及培养时间^[6, 7]、罕见微生物 (真菌、分枝杆菌等) 感染^[8] 等。近年来, 细菌生物膜 (bacterial biofilm, BBF) 已被认为是引起慢性、低毒性病原微生物检出率不佳的主要原因之一^[9-11], 大量文献证实采用超声裂解仪震荡关节组件裂解 BBF 可提高病原微生物检测结果的阳性率^[12-15]。但超声裂解震荡仪国内售价较高 (约 10~15 万元人民币), 基层医院开展该业务仍存困难。因此, 是否能找到一种更易推广的提高病原微生物检测阳性率的方法, 是当前国内外学者研究的重点。

二硫苏糖醇 (dithiothreitol, DTT) 属于巯基化 DNA 还原剂和去保护剂, 常被用于蛋白质中二硫键的还原, 已被证实具有裂解 BBF、提高 PJI 病原微生物检出阳性率的作用^[16, 17], 但其在 PJI 病原微生物检测中意义的研究较少, 且尚不明确其是否可提高有抗生素治疗史患者的病原微生物检出的阳性率。本研究采用前瞻性研究方法比较了本科 2020 年 3 月 1 日—2021 年 10 月 30 日收治的 46 例 PJI 患者术中留取的病变组织, 使用 3 种不同方式处理后进行病原微生物培养的阳性率及 28 例留取标本前 2~4 周内存在抗生素治疗史的 PJI 患者经 3 种不同方式处理后进行病原微生物培养的阳性率, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 PJI 诊断标准

PJI 诊断标准按肌肉与骨骼感染协会 (Musculoskeletal Infection Society, MSIS) 指南^[18]: (1) 存在与假体相通的窦道; (2) 2 次关节液或组织培养为同一细菌; (3) 下面 6 项中满足 4 项: ①ESR 和 CRP 升高 (ESR>30 mm/h, CRP>10 mg/L); ②关节液白细胞计数升高 (>3 000/ μ l); ③关节液多形核中性粒细胞百分比升高 (>65%); ④关节液为脓液; ⑤1 个关节液或组织标本培养阳性; ⑥假体周围组织病理学分析

显示 5 个高倍视野下 ($\times 400$) 中性粒细胞数>5。

1.2 标本来源

本研究标本来自本科 2020 年 3 月 1 日—2021 年 10 月 30 日对 46 例 PJI 患者, 行假体取出+骨水泥 Spacer 置入, 或一期翻修术, 或清创抗生素保留假体 (debridement, antibiotics and implant retention, DAIR) 术中切除的病变组织。其中, 28 例在留取标本前 2 周内存在抗生素治疗史, 18 例未行抗生素治疗。

1.3 标本处理

所有标本均采自炎性改变最明显的假体周围组织, 在 6 h 内经微生物实验室进行处理。每例患者的病变组织送检前分为 3 份, 处理分别如下:

直接组: 不进行额外处理, 直接装入血培养瓶送至微生物实验室进行病原微生物检测。

盐水组: 病变组织使用 0.9% 的生理盐水浸泡 15 min 后取浸泡液装入血培养瓶送至微生物实验室进行病原微生物检测。

DTT 组: 病变组织使用 1 mg/ml 浓度的 DTT 液体浸泡 15 min 后取浸泡液装入血培养瓶送至微生物实验室进行病原微生物检测。

1.4 培养与鉴定

盐水组和 DTT 组: 将浸泡液收集在无菌离心管中, 经旋涡混匀、沉淀重悬后, 分别接种于麦康凯琼脂平板、巧克力琼脂平板和血琼脂平板, 在 35℃、5%CO₂ 环境中培养 5 d。另取血琼脂平板接种, 置于厌氧袋中, 35℃环境中培养 5 d。分别取 0.1 ml 液体接种于 2 个沙保罗培养基, 1 个 35℃环境中培养 5 d, 1 个 28℃环境中培养 5 d。取余液进行革兰氏染色和抗酸染色。如果平板/培养基无微生物生长, 革兰氏染色和抗酸染色均无微生物形态, 则最终结果记录为阴性。使用 BD Bruker MALDI-Typer™ 微生物快速鉴定系统 (布鲁克公司) 及 BD Phoenix 100 全自动细菌鉴定药敏系统 (布鲁克公司) 进行细菌菌种鉴定和抗生素药敏试验。

直接组: 将组织剪碎, 与 5 颗不锈钢研磨珠一起放入无菌研磨管中, 并加入 1 ml 硫乙醇酸盐肉汤浸没标本。用组织匀浆机 (武汉塞维尔) 以 (60±5) kHz 频率匀浆处理 120 s, 中间间歇 10 s。参照盐水组和 DTT 组培养及鉴定方法, 将获得的组织匀浆接种到培养基和平板上并进行结果的判定。微生物鉴定和抗生素药敏试验方法同前述。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析。计数资料采用 χ^2 检验或连续校正的卡方检验, $P<0.05$

为差异有统计学意义。若差异有统计学意义，两两比较采用卡方分割，检验水准 $\alpha=0.017$ ， $P<0.017$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体检出结果

46 例 PJI 患者 3 种样本处理的总体检出结果见

表 1 46 例患者标本 3 种处理方法不同病原体检出率 [株 (%)] 的比较

指标	直接组	盐水组	DTT 组	P 值
金黄色葡萄球菌 (n=21 株)	7 (33.33)	6 (28.57)	8 (38.10)	0.350
表皮葡萄球菌 (n=15 株)	3 (20.00)	5 (33.33)	7 (46.67)	0.361
凝固酶阴性葡萄球菌 (n=7 株)	1 (14.29)	1 (14.29)	5 (71.43)	0.052
粘质沙雷氏菌 (n=6 株)	2 (33.33)	2 (33.33)	2 (33.33)	ns
阴沟肠杆菌 (n=4 株)	2 (50.00)	0 (00.00)	2 (50.00)	ns
白色念珠菌 (n=4 株)	1 (25.00)	1 (25.00)	2 (50.00)	ns
口腔链球菌 (n=3 株)	1 (33.33)	0 (00.00)	2 (66.67)	ns
大肠埃希菌 (n=3 株)	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	ns
尿肠球菌 (n=3 株)	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	ns
中间链球菌 (n=2 株)	1 (50.00)	0 (00.00)	1 (50.00)	ns
短小芽孢杆菌 (n=1 株)	0 (00.00)	0 (00.00)	1 (100.00)	ns

2.2 3 种处理对各主要菌种检出的比较

本研究 46 例 138 份送检标本共检出 69 株微生物，结果见表 1。69 株微生物检出率由高至低为：金黄色葡萄球菌，占 30.43%；表皮葡萄球菌，占 21.74%；凝固酶阴性葡萄球菌，占 10.14%；粘质沙雷氏菌，占 8.70%；阴沟肠杆菌，占 5.80%；白色念珠菌，占 5.80%；口腔链球菌，占 4.35%；大肠埃希菌，占 4.35%；尿肠球菌，占 4.35%；中间链球菌，占 2.90%；短小芽孢杆菌，占 1.45%。3 种取材方法对各主要菌种检出的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

在使用抗生素的 28 例患者中，共检出 34 株病原微生物，检出量从高至低为：金黄色葡萄球菌 (9 株)、阴沟肠杆菌 (4 株)、白色念珠菌 (4 株)、表皮葡萄球菌 (3 株)、粘质沙雷氏菌 (3 株)、大肠埃希菌 (3 株)、尿肠球菌 (3 株)、中间链球菌 (2 株)、其他凝固酶阴性葡萄球菌 (1 株)、口腔链球菌 (1 株)、短小芽孢杆菌 (1 株)、口腔链球菌 (1 株)。未使用抗生素 18 例患者中，共检出 35 株微生物谱，检出量从高至低为：金黄色葡萄球菌 (12 株)、表皮葡萄球菌 (12 株)，其他凝固酶阴性葡萄球菌 (6 株)、粘质沙雷氏菌 (3 株)、口腔链球菌 (2 株)。

在使用抗生素的 28 例和未使用抗生素的 18 例

表 1。总体检出率由高至低依次为：DTT 组 32/46 (69.57%)，直接组 20/46 (43.38%)，盐水组 17/46 (36.96%)。三组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较，DTT 组病原微生物检出率显著高于直接组 ($P=0.011$) 及盐水组 ($P<0.001$)，差异具有统计学意义，而直接组与盐水组病原微生物检出阳性率的差异不具有统计学意义 ($P=0.529$)。

中，金黄色葡萄球菌的检出率 (26.47% vs 35.29%， $P=0.329$)，其他凝固酶阴性葡萄球菌的检出率 (2.94% vs 17.14%， $P=0.120$)，但是，表皮葡萄球菌检出率为 (34.29% vs 8.82%， $P=0.018$)。相比较于直接组和盐水组培养的微生物谱，DTT 组可检测出少见的致病微生物如：白色念珠菌、口腔链球菌、短小芽孢杆菌等。

2.3 是否使用抗生素对测量结果影响

使用抗生素治疗的 28 例患者采用 3 种方法病原微生物检出率由高至低依次为：DTT 组为 16 (57.14%)，直接组 10/28 (35.71%)，盐水组 8 (28.57%)，但三组间差异无统计学意义 ($P=0.079$)。未使用抗生素的 18 例患者采用 3 种方法病原微生物检出率由高至低依次为：DTT 组 16/18 (88.89%)，直接组 10/18 (55.56%)，盐水组 9/18 (50.00%)，三组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较发现 DTT 组检出率显著高于盐水组 ($P=0.014$)，但与直接组检出率差异不具有统计学意义。

使用抗生素的直接组、盐水组的病原微生物检出率与未使用抗生素的直接组、盐水组的检出率类似 ($P>0.05$)，但未使用抗生素的 DTT 组病原微生物检出率显著高于使用抗生素的 DTT 组病原微生物检出

率 ($P=0.022$)。

3 讨论

为了提高 PJI 患者病原微生物检出率, 于取标本前停止抗病原微生物治疗 2~4 周^[5]; 使用血培养瓶留取标本送病原微生物培养^[6]; 延长培养时间 (5~14 d)^[7]; 同时行需氧、厌氧、真菌培养等方法一定程度上提高了病原微生物的检出率^[8]。近年来, 超声震荡仪裂解 BBF^[3, 4]、宏基因组学二代测序 (mNGS) 技术被证实可提高 PJI 患者病原微生物检出率^[19-21]。

本研究对 PJI 患者的病变组织进行不同的处理, 发现使用 DTT 先浸泡病变组织 15 min 后再进行病原微生物检测能获得最高的病原微生物检出率, 提示 DTT 可提高 PJI 患者病原微生物的检出率。至于 DTT 是否可提高留取标本前 2~4 周内存在抗生素治疗史患者的病原微生物检出率, 目前尚无相关报道。本研究比较了 3 种标本处理方法在留取标本前在抗生素治疗史患者中病原微生物的检出率, 虽然结果显示 DTT 组病原微生物检出率高于直接组及盐水组, 但差异不具有统计学意义。作者考虑此结果可能与本研究样本量较少有关, 如果后期进一步扩大样本量, 有可能会获得阳性结果。

本研究也存在一些局限: (1) 本研究样本量相对较小, 数据的可靠性尚需大样本数据来证实; (2) 由于大量文献已经证实血培养瓶在提高病原微生物检出率的重要性, 所以本研究所有标本均装入 BD 血培养瓶后送检, 没有与传统的将病变组织或关节液装入 EP 管送检病原微生物检出的阳性率进行比较, 无法明确对于没有血培养瓶机构的医师使用 DTT 处理病变组织后留取标本装入 EP 管送检是否仍可获得较高的病原微生物检出阳性率; (3) 本研究没有将 DTT 处理后病原微生物检出阳性率与超声裂解仪器处理标本或使用 mNGS 进行病原微生物检测的阳性率进行对比, 一定程度上消减了可进一步推广使用 DTT 提高 PJI 病原微生物检测阳性率的理论支撑; (4) 虽然文献报道的延长培养周期至 14 d 可提高病原微生物检测阳性率^[7], 但由于本院病原微生物室在收到标本后常规检测周期为 5 d, 尚不明确进一步延长检测周期至 14 d 是否会引发本研究中各组病原微生物检出的阳性率, 使得当前研究数据的可靠性尚存在一定的不确定性。但基于目前临床中多数医疗机构的病原微生物检测室都难实现 14 d 的检测周期, 本研究的数

据更符合当前临床的现状, 对当前临床医师使用 DTT 提高病原微生物检测阳性率仍具有一定的指导意义。

虽然本研究存在以上的局限性, 但作者认为与使用超声裂解仪震荡关节组件后送病原微生物培养及采用 mNGS 检测病原微生物相比, 使用 DTT 处理标本具有操作更方便 (室温浸泡 15 min)、价格低廉 (1 g DTT 不到 300 元人民币且可在 50 例患者中使用; 而超声裂解仪目前市场价格大约 10 万元人民币; 做一次 mNGS 检测大概收费 3 500 元)、可在基层医院开展的优点, 有望成为临床提高 PJI 患者病原微生物检出阳性率的一种新方式。

此外, 考虑到临床中多数因 PJI 就诊的患者入院前存在抗生素治疗病史, 作者比较了 3 种处理方式在具有抗生素治疗病史 PJI 患者病原微生物的检出率, 虽然数据显示使用 DTT 处理的病原微生物检出率高于直接组和盐水组, 但差异不具有统计学意义。然而从 DTT 所具有的裂解 BBF 功能来分析, 理论上 DTT 浸泡应该能获得更高的病原微生物检出率^[22-25]。

作者考虑如果进一步扩大存在抗生素治疗史患者的样本量, 可能会获得阳性结果, 进而为使用 DTT 提高存在抗生素治疗史的 PJI 患者病原微生物检出率提供新参考。然而这些不足及缺点, 也为接下来进一步研究 DTT 在慢性 PJI 病原微生物诊断中的意义指明了方向。

参考文献

- [1] Wang FD, Wang YP, Chen CF, et al. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: a 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51 (6): 717-722.
- [2] 房鹏, 赵建宁, 张雷. 细菌培养阴性的假体周围感染的诊断进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (10): 907-911.
- [3] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (7): 654-663.
- [4] Sebastian S, Malhotra R, Sreenivas V, et al. Sonication of orthopaedic implants: a valuable technique for diagnosis of prosthetic joint infections [J]. *J Microbiol Methods*, 2018, 146 (1): 51-54.
- [5] 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]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55 (9): 2765-2774.
- [6] Yan Q, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of periprosthetic tissue culture in blood cul-

- ture bottles to that of prosthesis sonication fluid culture for diagnosis of prosthetic joint infection (PJI) by use of bayesian latent class modeling and IDSA PJI criteria for classification [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (6) : e00319.
- [7] Bemer P, Leger J, Tande D, et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection: a clinical and microbiological prospective multicenter study [J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54 (2) : 385–391.
- [8] Jordan RW, Smith NA, Saithna A, et al. Sensitivities, specificities, and predictive values of microbiological culture techniques for the diagnosis of prosthetic joint infection [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 : 180416.
- [9] Svensson Malchau K, Tillander J, Zaborowska M, et al. Biofilm properties in relation to treatment outcome in patients with first-time periprosthetic hip or knee joint infection [J]. *J Orthop Translat*, 2021, 30 : 31–40.
- [10] Bashyal RK, Mathew M, Bowen E, et al. A novel irrigant to eliminate planktonic bacteria and eradicate biofilm superstructure with persistent effect during total hip arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2022, 37 (7S) : S647–S652.
- [11] Visperas A, Santana D, Klika AK, et al. Current treatments for biofilm-associated periprosthetic joint infection and new potential strategies [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40 (7) : 1477–1491.
- [12] Birlutiu RM, Roman MD, Cismasiu RS, et al. Sonication contribution to identifying prosthetic joint infection with *Ralstonia pickettii*: a case report and review of the literature [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2017, 18 (1) : 311.
- [13] 葛无非, 张贤祚, 朱晨. 假体周围感染三种样本处理病原体检测效能比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (9) : 804–808.
- [14] Aliyev O, Yıldız F, Kaya HB, et al. Sonication of explants enhances the diagnostic accuracy of synovial fluid and tissue cultures and can help determine the appropriate antibiotic therapy for prosthetic joint infections [J]. *Int Orthop*, 2022, 46 (3) : 415–422.
- [15] Stephan A, Thürmer A, Glauche I, et al. Does preoperative antibiotic prophylaxis affect sonication-based diagnosis in implant-associated infection [J]. *J Orthopaed Res*, 2021, 39 (12) : 2646–2652.
- [16] Drago L, Romano CL, Mattina R, et al. Does dithiothreitol improve bacterial detection from infected prostheses? A pilot study [J]. *Clin Orthop*, 2012, 470 (10) : 2915–2925.
- [17] Drago L, Signori V, De Vecchi E, et al. Use of dithiothreitol to improve the diagnosis of prosthetic joint infections [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31 (11) : 1694–1699.
- [18] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection [J]. *Bone Joint J*, 2013, 95–B (11) : 1450–1452.
- [19] Fang X, Cai Y, Shi T, et al. Detecting the presence of bacteria in low-volume preoperative aspirated synovial fluid by metagenomic next-generation sequencing [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99 : 108–116.
- [20] Tan, J Liu Y, Ehnert S, et al. The effectiveness of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12 : 875822.
- [21] He R, Wang Q, Wang J, et al. Better choice of the type of specimen used for untargeted metagenomic sequencing in the diagnosis of periprosthetic joint infections [J]. *Bone Joint J*, 2021, 103–B (5) : 923–930.
- [22] De Vecchi E, Bortolin M, Signori V, et al. Treatment with dithiothreitol improves bacterial recovery from tissue samples in osteoarticular and joint infections [J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31 (12) : 2867–2870.
- [23] Tsikopoulos K, Christofilos SI, Kitridis D, et al. Is sonication superior to dithiothreitol in diagnosis of periprosthetic joint infections? A meta-analysis [J]. *Int Orthop*, 2022, 46 (6) : 1215–1224.
- [24] Karbysheva S, Cabric S, Kolizsak A, et al. Clinical evaluation of dithiothreitol in comparison with sonication for biofilm dislodgement in the microbiological diagnosis of periprosthetic joint infection [J]. *Diagn Micr Infect Dis*, 2022, 103 (2) : 115679.
- [25] Randau TM, Molitor E, Fröschen FS, et al. The performance of a dithiothreitol-based diagnostic system in diagnosing periprosthetic joint infection compared to sonication fluid cultures and tissue biopsies [J]. *Z Orthop Unfallchir*, 2021, 159 (4) : 447–453.

(收稿:2021-12-09 修回:2022-07-18)

(同行评议专家:尹东 蒋振营 连鸿凯)

(本文编辑:宁桦)