

## 膝关节置换术后真菌性假体周围感染治疗的最新进展

孟鑫, 蔡有军, 王飞, 徐源\*

陆军军医大学第二附属医院骨科 重庆沙坪坝

**【摘要】**当下骨性关节炎越来越普遍, 目前作为治疗终末期膝关节骨性关节炎的最有效方式为人工膝关节置换术, 现已越发普及。但关节假体周围感染 (prosthetic joint infection, PJI) 仍然是关节置换手术的毁灭性的并发症。伴随着我们国家手术技术的改善, PJI 的发病率正在逐步下降, 在我们首次膝关节置换术中发病率为 2.5%, 但是在膝关节置换术总量逐步增加情况下, PJI 的发病数量也在逐步增加。虽然真菌感染在 PJI 中占比较小, 约仅仅占关节置换术后感染总量的 1%<sup>[1]</sup>。可是真的不幸被真菌感染了, 由于诊断和治疗的不及时而可能引起真菌性 PJI, 进而引起严重的并发症。将会给患者带来不可想象的灾难。本文使用 PubMed、Embase、Medline 检索了 1988 年至 2020 年关于膝关节置换术后真菌性假体周围感染的大量文献进行综合分析。膝关节置换术后假体周围真菌感染患者的全身疾病患病率较高, 手术治疗后的预后较差。仅仅行灌洗和清创术, 难以控制感染, 长期预后较差, 可能无法作为真菌性假体周围感染的治疗首要选择。展望未来, 我们的工作应集中在: 1、运用 PCR 检测、获取术中感染组织标本或分泌物直接染色, 显微镜下找病原菌及组织快速冷冻涂片来发现致病真菌、有条件的医院可行抗原和抗体检测和  $\beta$ -D-葡聚糖等快捷准确的诊断方式; 2、优化一期及二期关节翻修术; 3、关注这些患者的全身抗真菌药物治疗状况<sup>[2,3]</sup>。本文将探讨膝关节置换术后真菌性假体周围感染治疗的最新进展。

**【关键词】**膝关节置换; 真菌感染; 治疗进展; 骨水泥

**【基金项目】**青年科学基金项目 (CRABP2 在牵张应力促肌腱干细胞腱系分化中的作用和机制研究)  
编号: 81501606

### Recent progress in the treatment of fungal prosthetic joint infection after knee replacement

Meng Xin, Cai Youjun, Wang Fei, Xu Yuan\*

Department of Orthopaedics, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Shapingba, Chongqing

**【Abstract】** Nowadays, osteoarthritis is becoming increasingly common. As the most effective treatment for end-stage knee osteoarthritis, artificial knee arthroplasty has been gaining popularity. However, periprosthetic joint infection (PJI) is still a devastating complication of joint replacement surgery. With the improvement of surgical techniques in China, the incidence of PJI is decreasing, which is 2.5% in the Primary Total Knee Arthroplasty. However, it is increasing gradually as the total knee arthroplasty increases. Although fungal infection accounts for a relatively small proportion in PJI, only 1% of the total infection after joint replacement<sup>[1]</sup>, if patients are unfortunately infected, fungal PJI may be caused due to the untimely diagnosis and treatment, which may lead to serious complications and bring unimaginable disaster to patients. This paper used PubMed, Embase and Medline to retrieve a large number of literature on fungal periprosthetic infections after knee arthroplasty from 1988 to 2020 for comprehensive analysis. Patients with periprosthetic fungal infection after knee arthroplasty had a higher prevalence of systemic diseases and a worse prognosis after surgical treatment. It is difficult to control infection by lavage and debridement alone, and the long-term prognosis is poor, so they may not be the first choice for the treatment of fungal periprosthetic infection. Looking forward to the future, we will focus our work on the following three parts: 1. using PCR to detect and obtain intraoperative infected tissue specimens or secretions for direct

\*通讯作者: 徐源

staining; looking for pathogenic bacteria and tissue rapid frozen smears under the microscope to find pathogenic fungi; carrying out rapid and accurate diagnostic methods such as antigen and antibody detection and  $\beta$ -D-glucan if conditions permit in hospital. 2. optimizing primary and secondary joint revision surgery; 3. paying attention to the status of systemic antifungal therapy in these patients<sup>[2, 3]</sup>. This article will discuss the latest progress in the treatment of fungal periprosthetic infections after knee arthroplasty.

**【Keywords】** Total Knee Arthroplasty (TKA); Fungal Infection; Progress in Treatment; Bone Cement

## 1 真菌感染的流行病学特征

### 1.1 真菌感染诱因

真菌性 PJI 的主要诱因为机体因种种情况致免疫力下降后, 真菌入侵机体从而引起感染。其中包括肝硬化、低蛋白血症、先天性免疫缺陷、糖尿病、恶性肿瘤、肾功能不全等等疾病<sup>[2, 3]</sup>。如果患者行人工关节置换术前或术后有上诉高位因素, 将会增加真菌感染机会, 影响手术效果。除此之外, 患者既往有人工关节置换术后再次手术史、真菌及细菌接触史感染史、抗细菌药物及抗真菌药物使用史<sup>[4, 5]</sup>、很长时间导管内置及激素用药使用史<sup>[6]</sup>等均增加了真菌性 PJI 的风险。

### 1.2 感染途径

真菌一般有 3 种方式会导致 PJI<sup>[7]</sup>: ①菌血症, 真菌随血流定值在假体周围; ②附着于假体的真菌经手术进入机体, 进而引起种植性真菌感染; ③从附近的真菌感染病灶扩散到假体周围。

### 1.3 致病机制

关节置换术后真菌性 PJI 的病因是: 在假体周围形成了一个保护性生物膜, 这个生物膜能阻止抗真菌药物的有效渗透, 从而在该生物膜内形成了局部免疫力缺陷, 为真菌提供了事宜的生长环境。当然人体免疫功能低下也在真菌性 PJI 中也不能忽视<sup>[8]</sup>。

### 1.4 真菌感染的真菌种类

关节置换术后真菌性 PJI 最多见为念珠菌, 白色念珠菌最为突出, 其后依次是近平滑念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、曲霉菌<sup>[9]</sup>。Phelan<sup>[10]</sup>于 1979 年首次揭示了一个关于关节置换术后真菌性 PJI 的病菌为念珠菌的病例, 直到现在不少于 100,000 种真菌被陆续发现, 但只有其中 150 种真菌是人或动物的致病菌<sup>[11]</sup>。Hwang<sup>[12]</sup>于 2012 年发表了一遍关于 30 例关节置换术后真菌性 PJI 的病患中, 感染的致病真菌均是念珠菌的文献。Jakobs<sup>[13]</sup>发表了一遍

关于 45 例全膝关节置换术后真菌性 PJI 的病患中, 约有 80% 的致病菌为念珠菌感染的研究。关于关节置换术后真菌性 PJI 的真菌种类的文献数不胜数, 全部都是念珠菌最为突出。

## 2 真菌感染的临床表现

关节置换术后真菌性 PJI 患者, 其发病往往比较缓慢, 发病早期无特异性临床表现, 起病隐匿, 其中感染伴随的全身症状的情况更是不多见, 发病后期往往会出现患处关节胀疼、红肿、渗出及窦道形成、关节活动度降低、严重时可出现关节僵硬。Kuiper 等<sup>[14]</sup>发表了一篇关于 164 例关节置换术后真菌性 PJI 病患中, 其常见临床症状为关节肿胀和疼痛, 少部分症状为关节皮温升高, 甚至关节窦道形成及关节流脓的文献。因为关节置换术后真菌性 PJI 的临床表现与细菌性 PJI 的临床表现相差无几, 故早期诊断真菌性 PJI 较为困难。

## 3 真菌感染的诊断

关节置换术后真菌性 PJI 的临床症状和体征往往都不典型, 其发病早期临床表现较隐匿, 通常无红肿、发热等常见临床感染表现, 并且由真菌引起的感染相比由细菌引起的感染, 真菌感染其症状往往出现的很缓慢, 甚至都不会出现全身症状。小部分仅仅表现为患处膝关节皮温升高、疼痛等临床表现, 难以及时诊出, 或误诊<sup>[15]</sup>。临床上主要通过实验室常规检查、组织培养、聚合酶链反应技术 (polymerase chain reaction, PCR)、抗原和抗体检测、 $\beta$ -D-葡聚糖检测等对真菌感染进行判断。争取以最快速度区分真菌或细菌感染。根据检测出的结果, 进行针对性的治疗。

### 3.1 实验室检查

关节置换术后真菌性 PJI 患者血液中血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、及白细胞计数 (WBC) 仅轻度升高, 对真菌性 PJI 诊断意义并不大。Azzam 等<sup>[16]</sup>回顾了 1999 年至 2006 年确诊的关节置换术后

真菌性 PJI 的 31 例患者,其实验室检测结果见下表:

表 1 关节置换术后真菌性 PJI 的 31 例患者实验室检测结果

项目	平均值	分布范围
血沉 (ESR)	54mm/h	12~104mm/h
C 反应蛋白 (CRP)	17.5mg/L	0.6~73.9mg/L
白细胞计数 (WBC) <sup>1※</sup>	8761/ml	440~26700/ml

1※: 其中中性粒细胞的比例平均为 76% (19%~94%)

故这 3 项实验室常规指标对真菌性 PJI 诊断并无价值。

### 3.2 组织培养

关节置换术后如果怀疑有感染,可立即行患处关节穿刺抽液或切开引流术,将关节积液标本送检真菌或细菌培养。但真菌培养需要在特定的培养基中培养 4 周<sup>[14]</sup>。这些真菌培养在临床上时间周期长且阳性率比较低,因此在培养得到阴性结果时可能需要反复穿刺培养或增加培养次数以提高阳性率。有报道指出可以在手术中获取感染组织标本或分泌物直接染色、显微镜下找病原菌及组织快速冷冻涂片来发现致病真菌,因此可以认为术中取标本送检应当作为膝关节置换术后感染清创术中需要完成的一项常规操作。

### 3.3 PCR 技术

PCR 技术具有检测速度快、灵敏度高、特异性强等优点。Shin JH<sup>[17]</sup>运用该测定使用真菌特异性通用引物进行 DNA 扩增,并使用物中特异性探针来鉴定白色念珠菌,克鲁斯念珠菌,副念珠菌,热带念珠菌或光滑念珠菌扩增子。它也使用了比以前更简单、更快速的 (1.5 小时) 样品制备技术,并且使用了去污剂,加热和机械破碎来从血液培养物中回收念珠菌 DNA。然后将基于简单快速 (3.5 h) 酶免疫吸附法 (EIA) 的形式用于扩增子检测。测试了 150 个血液培养瓶,包括来自 31 位念珠菌血症患者的 73 个阳性血液培养瓶套装 (有氧和无氧)。结合 PCR 和 EIA 方法 (PCR-EIA) 可以正确鉴定 73 种血液培养瓶组中的所有念珠菌种类,包括装有与酵母、细菌共同的培养瓶和 3 种混合念珠菌培养瓶。这些患者最初使用常规表型鉴定感染识别方法,这种鉴定时间从平均 3.5 天。但是通过 PCR-EIA 方法则缩短为 7 小时。且 PCR-EIA 方法比先前描述的分子鉴定方法更简单,更快捷,可以鉴定所有五个最重要的

医学念珠菌物种,并且具有在临床微生物学实验室中自动化的潜力。

### 3.4 抗原和抗体检测

在欧洲,念珠菌抗原和抗念珠菌抗体检测获得了比美国更大的接受度。研究最好的方法是甘露聚糖/抗甘露聚糖抗体联合检测。Mikulska<sup>[18]</sup>在对 14 项研究的荟萃分析中,甘露聚糖和抗甘露聚糖 IgG 诊断侵袭性念珠菌病的敏感性/特异性分别为 58%/93% 和 59%/83%。组合测定的值分别为 83% 和 86%,对白色念珠菌,光滑念珠菌和热带念珠菌感染表现最佳。该测定法在美国并未广泛使用,其在侵袭性念珠菌病的诊断和管理中的作用尚不清楚。

### 3.5 $\beta$ -D-葡聚糖检测

$\beta$ -D-葡聚糖是念珠菌属,曲霉属,米氏肺孢菌和其他几种真菌的细胞壁成分。血清  $\beta$ -D-葡聚糖测定法已被 FDA 批准作为培养物用于诊断侵袭性真菌感染。真正阳性的结果并非对侵袭性念珠菌病具有特异性,而是暗示了侵袭性真菌感染的可能性。因此,在也有侵袭性霉菌感染风险的患者人群中,例如造血细胞移植受者中, $\beta$ -D-葡聚糖相对于更狭窄的念珠菌病检测具有理论上的优势。 $\beta$ -D-葡聚糖检测可以在阳性血培养之前几天到几周内识别出侵袭性念珠菌病病例,并缩短了开始抗真菌治疗的时间<sup>[19]</sup>。在  $\beta$ -D-葡聚糖研究的荟萃分析中,诊断浸润性念珠菌病的综合敏感性和特异性分别为 75%~80% 和 80%。 $\beta$ -D-葡聚糖检测的主要问题是特异性差和假阳性的可能性,这在非培养诊断方法最有帮助的患者人群中可能尤其成问题。例如,假阳性结果在健康对照者中很少见,但在 ICU 中的患者中肯定更为普遍<sup>[20]</sup>。假阳性的原因包括其他因素所致全身感染,例如革兰氏阳性和革兰氏阴性菌血症,某些抗生素,例如静脉内阿莫西林-克拉维酸盐,血液透析,真菌定植,接受白蛋白或免疫球蛋白,使用手术纱布或其他含有葡聚糖的材料,以及粘膜炎或胃肠道粘膜的其他破坏。但是可以通过连续的阳性结果而不是单个结果来提高  $\beta$ -D-葡聚糖的特异性。但是如果上述因素在测试人群中很普遍,则假阳性仍然是一个对  $\beta$ -D-葡聚糖检测重要的限制。

## 4 治疗方法

### 4.1 全身用药

对于明确诊断关节置换术后真菌性 PJI 等病例,

长时间抗菌药物的使用是一个常规方案例如依据 2016 年 IDSA 念珠菌治疗指南<sup>[21]</sup>, 念珠菌引起的关节假体周围真菌感染推荐氟康唑, 每日 400 mg (6 mg/kg), 持续 6 周, 或棘皮菌素 (卡泊芬净 50-70 mg, 米卡芬净 100 mg 或阿尼芬净 100 mg, 每天) 持续 2 周, 随后氟康唑 400 mg (6 建议每天至少 mg/kg, 至少持续 4 周。或者替代方案: 脂质制剂 AmB, 每天 3-5 mg/kg, 持续 2 周, 然后是氟康唑, 每天 400 mg (6 mg/kg), 持续至少 4 周。虽然全身抗真菌药物使用时间仍存在争议, 但根据国内外报道的成功治愈人工膝关节置换术后真菌性 PJI 的病例来看, 通常需要较长时间的使用抗菌药物, 例如 IDSA 指南认为抗真菌药物应该使用 6~12 个月。部分学者认为应用抗真菌药物的用药时间为用到症状体征消失, 微生物培养阴性后 4 周。

## 4.2 手术治疗

### 4.2.1 清创灌洗术

关节置换术后真菌性 PJI 仅仅采用灌洗和清创治疗往往难以控制真菌感染。单独应用清创术治愈真菌性 PJI 仅有极少数报道<sup>[22-26]</sup>。Gao<sup>[27]</sup>等报了真菌性 PJI 的 17 例患者 (女性 10 例, 男性 7 例) 的临床疗效结果表明了, 真菌性 PJI 仅仅采用清创术并不是一个很好的治疗方案, 二期翻修术是很有必要的, 并强调了 42 天的静脉输入抗真菌药物治疗和 42 天的胃肠内抗真菌药物治疗。因为关节置换术后真菌性 PJI 的病人中, 在关节假体周围形成了一个保护性生物膜, 这个生物膜能阻止抗真菌药物的有效渗透, 从而在该生物膜内形成了局部免疫力缺陷, 为真菌提供了事宜的生长环境, 这会导致清创术失败, 所以仅仅行清创术一般不会治愈真菌感染。

### 4.2.2 关节翻修术

#### (1) 一期翻修

对于确诊的人工关节置换术后真菌性 PJI, 早些年, 一期翻修术成功治愈的案例非常少。并且 2013 年 Kuiper<sup>[14]</sup>等发表了一篇关于对 164 例真菌性髋、膝关节感染患者治疗的文章, 当时尚未有证据表明一期翻修、清创、冲洗、抗生素、或抗真菌治疗能够充分控制真菌性 PJI, 二期翻修术治愈率为 85%, 失败率为 2.5%。但最近国内新疆医科大学附属第一医院骨科研究者探讨了一期翻修联合关节内注射抗真菌药治疗慢性假体周围真菌感染研究, 该研究回

顾性分析 2004 年 1 月至 2016 年 4 月收治的 11 例 (4 髋 7 膝) 慢性假体周围真菌感染的男性和女性年龄 67 岁 (范围: 47-77 岁)。每例患者均接受单阶段翻修, 包括积极的软组织清创术。彻底清除感染的成分和胶结物, 将万古霉素粉末倒入髓腔中, 并直接关节内注射真菌敏感性抗生素。将 5 g 庆大霉素负载的市售骨水泥与新的膝关节假体重新植入, 术后进行了抗细菌药和抗真菌药的长期联合治疗。结果: 1 例患者在术后第八天死于急性心力衰竭; 3 例再次发生感染; 8 例结果令人满意, 无需再次手术或药物治疗。膝关节翻修患者 HSS 由术前的 (46.26±5.60) 分提高至末次随访时的 (80.51±5.07) 分, 差异有统计学意义 ( $t=-9.931$ ,  $P=0.002$ )<sup>[28]</sup>。

#### (2) 二期翻修

二期翻修是目前主流认为相对最有效的方法。二期翻修术包括取出假体、完完全全、彻彻底底清创、植入带有万古霉素抗生素和二性霉素 B 抗生素的骨水泥旷置, 术中留取标本。根据术前及术后培养结果给予敏感性抗真菌药物治疗, 新的关节假体植入需要待患者各种临床症状消散。Kuiper<sup>[14]</sup>认为全身施用抗真菌剂后, 测量 ESR 和 CRP 值, 直到它们在再新的关节假体植入前降至正常水平为止。否则, 不执行新的假体植入手术。Kuiper 等认为二期翻修应该是真菌性 PJI 治疗的标准方法, 并建议在切除假体后, 系统性全身抗真菌药物治疗至少 6 周, 直到血液常规 (血沉、C 反应蛋白、白细胞计数) 化验检查正常和没有感染的临床症状。一期假体去除和二期假体再植的中位时间为 33.9 周 (范围 12~132 周)。一期翻修可能在临床上至少与二期翻修一样有效, 但是还需要进一步的数据。现有文献中存在明显的空白, 不能明确患者在什么时期为一阶段翻修的手术适应症, 什么时期为二期翻修的手术适应症。迫切需要行研究者行 PJI 的一期和二期翻修策略的临床共识。

### 4.2.3 抗真菌骨水泥

迄今为止, 用于制作骨水泥间隔期中掺入的抗真菌药物种类及剂量仍存在争议。常用于骨水泥中抗真菌的药物有两性霉素 B 及氟康唑, 因为两性霉素 B 具有良好的广谱性、热稳定性及以无菌的粉末形式存在, 故它其可以能作为理想的骨水泥混合剂, 但它从骨水泥中释放药物能力不强, 早些年间有报

道指出两性霉素 B 混入骨水泥中植入体内 7 天后, 未能发现该药物从骨水泥洗脱的现象<sup>[29]</sup>。Marra F<sup>[30]</sup> 等发表于 2001 年的一项研究表明两性霉素 B 与 Palacos 骨水泥混合, 在体内 50h 后即达到不能检测的浓度。Bruce<sup>[31]</sup> 等成功运用氟康唑骨水泥治疗了 2 例真菌髌关节感染, 这 2 例病例的氟康唑总释放浓度分别为 21mg 和 13.9mg。不过氟康唑骨水泥在体外的洗脱性也不理想<sup>[32]</sup>。如果偏爱局部真菌治疗, 则参考文献建议每 40 g 骨水泥使用 200 mg 两性霉素 B 或 800 mg 氟康唑或 800mg 伏立康唑<sup>[13]</sup>。人工关节置换术后假体周围真菌感染通常出现在免疫降低的病人中, 大多数存在潜在的免疫抑制。故关节假体周围真菌感染一般合并细菌感染, 所以在抗真菌药物植入骨水泥一般可加入抗细菌药物来治疗合并的细菌感染。例如在骨水泥植中的抗细菌药物大部分是庆大霉素等氨基糖苷类抗生素等或万古霉素等糖肽类抗生素。

### 5 小结

关节置换术后假体周围真菌感染是人工关节置换术后真正的灾难。早发现早治疗对治愈的成功率有极大的意义, 因而更快捷、准确的诊断方式是关键, 只有明确诊断以后临床才可根椐患者情况应用抗 菌药、保留假体清创、植入浸有抗真菌剂的水泥垫片<sup>[33]</sup>、一期翻修手术及二期翻修手术进行治疗, 以期达到良好治疗效果。因此, 在关节置换术后发现患者有关节局部疼痛、红肿、皮温高、甚至出现局部流脓, 窦道形成时, 需及时行常规实验室检查、组织培养、PCR 检测、术中获取感染组织标本或分泌物直接染色、显微镜下找病原菌及组织快速冷冻涂片来发现致病真菌。有条件的医院可行抗原和抗体检测和  $\beta$ -D-葡聚糖检测综合分析。确定真菌感染后, 可全身抗用药、一期翻修手术及二期翻修手术。也期待更多针对关节置换术后真菌性假体周围感染的新诊断、新治疗、新技术、新疗法的出现。


### 参考文献

- [1] Spormann C, Achermann Y, Simmen B R, et al. Treatment strategies for periprosthetic infections after primary elbow arthroplasty[J]. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 2012, 21(8) 992-1000[J]. **PMID: 22221886**
- [2] Claudio, Diaz-Ledezma, Jennifer, et al. Warning signs of primary immunodeficiency among patients with periprosthetic joint infection[J]. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 2014[J]. **PMID: 25191844**
- [3] Ueng S W, Lee C Y, Hu C C, et al. What Is the Success of Treatment of Hip and Knee Candidal Periprosthetic Joint Infection[J]. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 2013, 471(9)[J]. **PMID: 23633184**
- [4] Shah NB, Shoham S, Nayak S. Cryptococcus neoformans prosthetic joint infection case report and review of the literature[J]. *Mycopathologia*. 2015;179(3-4)275-278[J]. **PMID: 25524725**
- [5] Klatter T O, Kendoff D, Kamath A F, et al. Single-stage revision for fungal peri-prosthetic joint infection a single-centre experience.[J]. *Bone & Joint Journal*, 2014, 96-B(4)492[J]. **PMID: 24692616**
- [6] Dananché C, Cassier P, Sautour M, et al. Fungaemia caused by *Fusarium proliferatum* in a patient without definite immunodeficiency. *Mycopathologia*. 2015;179(1-2)135-140[J]. **PMID: 25253233**
- [7] Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, et al. Candida prosthetic infections case series and literature review[J]. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42(11-12)890-895[J]. **PMID: 20608769**
- [8] Zarei Mahmoudabadi A, Zarrin M, Kiasat N . Biofilm Formation and Susceptibility to Amphotericin B and Fluconazole in *Candida albicans*[J]. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2014, 7(7)[J]. **PMID: 25368806**
- [9] 周琦, 吴海山. 人工关节置换术后真菌感染——真正的灾难[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2012(6)65-67[J].
- [10] Phelan D M, Osmon D R, Keating M R, et al. Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection a report of 4 cases and review of the literature.[J]. *Clinical Infectious Diseases*(7)930-938[J]. **PMID: 11880958**
- [11] Cha J G, Hong H S, Koh Y W, et al. Candida

- albicans osteomyelitis of the cervical spine[J]. *Skeletal Radiology*, 2008, 37(4):347-350[J]. **PMID: 18246347**
- [12] Hwang B H, Yoon J Y, Nam C H, et al. Fungal peri-prosthetic joint infection after primary total knee replacement.[J]. *Journal of Bone & Joint Surgery-british Volume*, 2012, 94(5):656-659[J]. **PMID: 22529086**
- [13] Jakobs O, Schoof B, Klatte TO, et al. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty a systematic review. *Orthop Rev (Pavia)*. 2015;7(1):5623[J]. **PMID: 25874061**
- [14] Kuiper JW, van den Bekerom MP, van der Stappen J, Nolte PA, Colen S. 2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2013 Dec;84(6):517-23. doi: 10.3109/17453674.2013.859422. Epub 2013 Oct 31. **PMID: 24171675**.
- [15] Cobo F, Javier Rodríguez-Granger, Enrique M. López, et al. Candida-induced prosthetic joint infection. A literature review including 72 cases and a case report.[J]. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2017, 49(2):81-94[J]. **PMID: 27586845**
- [16] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience[J]. 2009. **PMID: 19884422**
- [17] Shin J H, Nolte F S, Morrison C J. Rapid identification of Candida species in blood cultures by a clinically useful PCR method[J]. *J Clin Microbiol*, 1997,35(6):1454-1459. **PMID: 9163461**
- [18] Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemi[J]. **PMID: 21143834**
- [19] Tissot F, Lamoth F, Hauser P M, et al. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013,188(9):1100-1109. **PMID: 23782027**
- [20] Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med*. 2009;30(2):367-viii. doi:10.1016/j.ccm.2009.02.012[J]. **PMID: 19375641**
- [21] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-e50[J]. **PMID: 26679628**
- [22] Brooks D H, Puppato F . Successful salvage of a primary total knee arthroplasty infected with Candida parapsilosis[J]. *Journal of Arthroplasty*, 1998, 13(6):707-712[J]. **PMID: 9741450**
- [23] Fukasawa N, Shirakura K . Candida arthritis after total knee arthroplasty-a case of successful treatment without prosthesis removal[J]. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1997, 68(3):306-307[J]. **PMID: 9247001**
- [24] Ramamohan N, Zeineh N, Grigoris P, et al. Candida glabrata infection after total hip arthroplasty.[J]. *Journal of Infection*, 2001, 42(1):74-76[J]. **PMID: 11243760**
- [25] Selmon G P F, Slater R N S, Shepperd J A N, et al. Successful 1-stage exchange total knee arthroplasty for fungal infection[J]. *The Journal of Arthroplasty*, 1998, 13(1):114-115[J]. **PMID: 9493549**
- [26] Simonian, P T, Brause, B D, Wickiewicz, T L. Candida infection after total knee arthroplasty. Management without resection or amphotericin B.[J]. *Journal of Arthroplasty*, 1997, 12(7):825-829[J]. **PMID: 9355014**
- [27] Gao Z, Li X, Du Y, Peng Y, Wu W, Zhou Y. Success Rate of Fungal Peri-Prosthetic Joint Infection Treated by 2-Stage Revision and Potential Risk Factors of Treatment Failure A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 10;24:5549-5557. doi:10.1371/journal.pone.0198888. **PMID: 30093606**
- [28] Zou C, Xu BY, Guo WT, Mu WB, Ji BC, Cao L. [Efficacy evaluation of one-stage revision combined

- with intra-articular injection of antifungal agents in the treatment of chronic periprosthetic fungal infection]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*[J]. **PMID: 31091589**
- [29] Goss B, Lutton C, Weinrauch P, et al. Elution and mechanical properties of antifungal bone cement.[J]. *Journal of Arthroplasty*, 2007, 22(6)902-908[J]. **PMID: 1782628**
- [30] Marra F, Robbins GM, Masri BA, et al. Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg*. 2001;44(5)383-386[J]. **PMID: 11603753**
- [31] Bruce AS, Kerry RM, Norman P, Stockley I. Fluconazole-impregnated beads in the management of fungal infection of prosthetic joints[J]. *Journal of Bone & Joint Surgery British*. 2001;83(2)183-184[J]. **PMID: 11284561**
- [32] Silverberg D, Kodali P, Dipersio J, et al. In vitro analysis of antifungal impregnated polymethylmethacrylate bone cement.[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, 403(403)228-231[J]. **PMID: 12360031**
- [33] Kim J K, Lee D Y, Kang D W, et al. Efficacy of antifungal-impregnated cement spacer against chronic fungal periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty[J]. *Knee*, 2018,25(4):631-637. **PMID: 29778657.**

**收稿日期:** 2020年12月28日  
**出刊日期:** 2021年1月29日  
**引用本文:** 孟鑫, 蔡有军, 王飞, 徐源, 膝关节置换术后真菌性假体周围感染治疗的最新进展[J]. *国际临床研究杂志*, 2021, 5(1): 1-7.  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20210001  
**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊  
**版权声明:** ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**