

· 论 著 ·

膝关节感染患者 6 种感染指标水平的检验结果分析^{*}

张 林, 李剑峰[△]

(绵阳市骨科医院膝关节外科, 四川绵阳 621000)

摘要:目的 探讨膝关节感染指标白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、中性粒细胞绝对值(GR)的临床价值。方法 选取 2010 年 6 月至 2015 年 3 月 112 例术前膝关节感染患者作为研究组, 选取同时期 112 例术前、术后均无膝关节感染者作为对照组, 均抽取静脉血, 观察以上指标在术前及术后第 1、3、5、7、14 天的水平变化情况。结果 研究组术前、术后第 1 天 WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR 水平均显著高于对照组($P < 0.05$); 术后第 3 天研究组 WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6 水平均显著高于对照组($P < 0.05$), 术后第 5 天研究组 WBC、CRP、ESR、IL-6 含量水平显著高于对照组($P < 0.05$), 其他时间两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 经 Logistic 回归分析, WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR 6 项指标均能预测膝关节感染(P 分别为 0.005、0.004、0.000、0.002、0.003、0.007)。结论 WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR 对于早期诊断和预防感染有一定的价值, 可扩大样本量进一步研究。

关键词:膝关节感染; 白细胞; C 反应蛋白; 红细胞沉降率; 降钙素原; 白细胞介素-6; 中性粒细胞绝对值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)16-2213-03

Examination and analysis of 6 kinds of infection index in patients with knee joint infection^{*}

ZHANG Lin, LI Jianfeng[△]

(Department of Knee Joint Surgery, Mianyang Municipal Orthopedic Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of knee joint infection indexes of white blood cell (WBC), C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and procalcitonin (PCT), interleukin -6 (IL-6) and absolute value of neutrophil (GR). **Methods** One hundred and twelve cases of preoperative knee joint infection in our hospital from June 2010 to March 2015 were selected as the research group and contemporaneous 112 cases of no preoperative and postoperative knee joint infection were selected as the control group. The venous blood was collected for observing the changes of the above indexes before operation and at postoperative 1,3,5,7,14 d. **Results** The levels of WBC, CRP, ESR, PCT, IL-6 and GR before operation and at postoperative 1d in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of WBC, CRP, PCT and IL-6 at postoperative 3 d in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of WBC, CRP, ESR and IL-6 at postoperative 5 d in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the difference at the other time points between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$); in the Logistic regression analysis, the six indicators of WBC, CRP, ESR, PCT, IL-6 and GR all could predict knee joint infection ($P = 0.005, 0.004, 0.000, 0.002, 0.003, 0.007$). **Conclusion** WBC, CRP, ESR, PCT, IL-6 and GR have certain value for early diagnosis and prevention of infection, and further study on expanded sample size can carry on.

Key words: knee joint infection; white blood cell; C reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; procalcitonin; interleukin -6; neutrophil absolute value

随着人口老龄化, 膝关节骨关节炎在临幊上发病率越来越高, 而对严重膝骨关节炎患者来说, 因病情进展会造成膝关节功能障碍, 影响日常生活。人工膝关节置换术作为一种成熟的矫形外科手术, 越来越受到广大骨科医师和患者的认可和接受, 其在矫正膝关节畸形、缓解或消除疼痛、恢复关节功能、提高生活质量上优势显著。但膝关节置换也存在并发症, 其中膝关节感染作为最严重并发症之一, 一旦感染则会造成手术失败, 被迫移除假体, 甚至截肢。故重视膝关节感染是围术期重点内容^[1]。目前对膝关节感染诊断以临幊表现和实验室检查为主, 临幊表现为皮肤表面红肿热痛, 但这些均缺乏量化标准, 而实验室检查则能反映感染严重程度, 这对临幊治疗转归均有重要的指导价值。本次研究通过观察膝关节感染指标白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、中性粒细胞绝对值(GR)水平变化情况, 以早期进行诊治。

1 资料与方法
1.1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2015 年 3 月 112 例术前膝关节感染患者作为研究组, 选取同时期 112 例术前、术后均无膝关节感染者作为对照组。研究组男 66 例, 女 46 例, 年龄 54~78 岁, 平均(64.7±3.6)岁, 膝关节疼痛评分为 3~7 分, 平均(5.6±1.1)分, 其中 8 例合并类风湿关节炎, 10 例合并糖尿病, 4 例合并其他疾病。对照组男 62 例, 女 50 例, 年龄 53~76 岁, 平均(64.5±3.4)岁, 膝关节疼痛评分 4~7 分, 平均(5.5±1.2)分, 其中 4 例合并类风湿关节炎, 8 例合并糖尿病, 6 例合并其他疾病。两组患者在性别、年龄、疼痛评分、合并症等方面可比性好, 无显著差异性($P > 0.05$)。纳入研究对

* 基金项目: 绵阳市科技局 2015 年度创新科研计划(MK20161306)。

作者简介: 张林, 男, 主治医师, 主要从事骨科创伤和血管外科诊治研究。 △ 通信作者, E-mail:sufangjibg31@163.com。

象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会同意后进行。排除标准:未签署知情同意书,非膝关节感染者,严重肝肾功能损害者,试验前1周接受治疗者,免疫系统疾患等影响实验室指标者。

1.2 方法 所有受试者空腹抽取肘前静脉血5 mL,分别在术前及术后第1、3、5、7、14天检测WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR水平。其中WBC、GR采用五分类方法检测,CRP采用乳胶增强免疫透射比浊法,ESR检测采用魏氏法,PCT检测采用化学发光法,IL-6检测采用酶联免疫吸附法进行。

1.3.1 血清CRP检测 采用奥林巴斯全自动生化分析仪,选择免疫比浊法测定CRP,系统直接测定WBC、ESR。

1.3.2 PCT检测 采用酶联免疫法检测血清PCT。试剂仪器:人降钙素原试剂盒、酶标仪、全自动生化检测仪。严格按照说明制备标准曲线,根据样品的吸光度值,查找标准曲线对应的样品PCT水平。

1.3.3 IL-6、GR检测 采用免疫酶联法检测IL-6,试剂盒购自美国Pand D公司。GR采用紫外风光光度计检测。

1.4 统计学处理 应用SPSS16.0统计软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,采用Logistic回归分析法,以WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR特异度为横坐标,1-灵敏度为纵坐标制备ROC曲线,计算出曲线下面积(AUC),均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组不同时间点感染指标水平比较 研究组术前、术后第1天WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR水平均显著高于对照组($P < 0.05$);术后第3天研究组WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6水平均显著高于对照组($P < 0.05$),术后第5天研究组WBC、CRP、ESR、IL-6水平显著高于对照组($P < 0.05$),其他时间点两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组不同时间点感染指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n		WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	PCT(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	GR(%)
对照组	56	术前	6.78±1.11	4.11±0.35	12.13±2.67	0.04±0.01	4.63±1.33	56.23±1.34
		术后第1天	7.81±0.96	16.74±3.21	15.22±2.67	0.07±0.02	16.12±4.12	73.22±5.62
		术后第3天	6.98±0.99	18.33±4.12	19.34±3.14	0.11±0.03	19.34±4.75	62.31±4.16
		术后第5天	7.03±0.86	21.45±2.45	20.34±2.64	0.06±0.02	24.66±5.11	56.11±3.11
		术后第7天	6.74±0.76	14.34±1.23	22.11±1.88	0.05±0.01	19.22±3.12	52.23±1.34
		术后第14天	7.11±0.71	8.11±0.92	15.44±1.46	0.03±0.02	10.34±1.66	50.11±1.51
研究组	56	术前	13.66±2.67*	50.24±2.56*	34.13±2.45*	0.12±0.07*	26.22±4.68*	70.11±5.67*
		术后第1天	11.74±1.72*	40.12±4.16*	29.22±1.44*	0.09±0.03*	22.11±4.55*	62.11±4.12*
		术后第3天	9.78±1.11*	34.56±2.56*	26.11±1.22*	0.07±0.04*	21.23±3.21*	57.11±3.26
		术后第5天	7.73±0.89*	29.44±3.12*	24.11±1.67*	0.06±0.03	17.83±2.45*	55.12±2.67
		术后第7天	6.78±0.73	15.12±1.31	20.11±1.33	0.05±0.03	16.23±3.11	50.11±2.56
		术后第14天	7.13±0.76	9.12±0.95	14.56±1.45	0.04±0.03	11.11±1.63	48.94±1.35

注:与同项目对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 各指标预测膝关节感染 ROC 曲线参数 WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR 6项指标均能预测膝关节感染(P 分别为0.005、0.004、0.000、0.002、0.003、0.007),见表2。

表2 各指标预测膝关节感染的 ROC 曲线参数

指标	AUC	标准差	95%可信区间	P
WBC	0.811	0.077	0.567~0.945	0.005
CRP	0.757	0.069	0.622~0.989	0.004
ESR	0.789	0.073	0.713~1.114	0.000
PCT	0.824	0.074	0.674~1.045	0.002
IL-6	0.679	0.069	0.646~0.989	0.003
GR	0.946	0.079	0.745~1.047	0.007

3 讨 论

研究发现,感染主要通过以下4个方面途径在关节内聚集:(1)病原菌通过血流沉积在关节滑膜毛细血管中;(2)已经感染的临近病灶;(3)临近的软组织炎症;(4)创伤导致的直接接触或医源性引起的关节穿刺或关节手术^[2-3]。而对膝关节感染来说,其感染主要是血源性播散或邻近感染组织直接侵犯,

还有关节内注射、假体植入、创伤等。一项流行病学称,膝关节感染总体发病率为2/100 000~5/100 000而患有类风湿性关节炎等基础疾病患者,其发病率可升高至28/100 000~38/100 000,加上近年微生物感染率逐年增加,关节感染问题日益突出^[4]。故临床应对膝关节感染要加强重视,早期诊断和预防。

结果显示,膝关节感染在术前和术后1 d内在WBC、CRP、ESR、IL-6、PCT、GR上有显著差异,而术后3 d WBC、CRP、ESR、IL-6、PCT有显著差异,术后5 d在WBC、CRP、ESR、IL-6有显著差异,这说明以上指标均能反映早期膝关节感染,可作为围术期常规检查。

WBC、GR均是血常规中常规检测感染指标,在急性细菌感染时以上指标会显著升高,检测方便,快捷,普及性好,但有报道认为外周血WBC对膝关节感染诊断特异性差,且受机器误差等影响性大^[5]。且在剧烈活动、饮酒时其水平会显著升高,考虑本次研究均为膝关节感染患者,不存在此情况,故忽略其现象。有研究称,类风湿关节炎患者WBC、GR水平往往较正常水平低,但其炎症仍存在,故不可作为感染敏感指标^[6]。另外,对手术患者来说,膝关节置换术后血液浓缩,手术应激反应等,WBC、GR水平也会明显增加,故其作为细菌感染临床意义

有限。虽然本次研究 WBC、GR 仍为敏感指标,可能和纳入样本量少,且部分患者合并类风湿关节炎以及研究周期较短有关。

CRP、ESR 作为临幊上常使用的感染指标,CRP 在组织损伤后 24 h 迅速升高,大约 72 h 后达到峰值,回落正常时间较久。而 ESR 则在术后 5~7 d 达到峰值,恢复正常时间也较久。有研究发现,CRP 显示的是创伤、手术对组织破坏反应所致,多数患者 CRP 水平较低,但在组织损伤、手术和感染刺激下,炎症细胞浸润,白细胞释放内源性递质等刺激肝细胞加速合成 CRP^[7]。故其对炎性反应的敏感度和特异度均较高。ESR 是指红细胞在静止状态下每小时下降速度,全身各种炎症疾病、全身或局部感染、组织坏死或损伤、恶性肿瘤等均会引起该指标升高^[8]。ESR 是一种非特异性指标,不能单独诊断任何疾病,但其半衰期短,相对于 CRP 可早期诊断,故对膝关节感染要同时检查以上两指标以相互补充,增强诊断准确度^[9]。

PCT 是一种相对分子质量很小的糖蛋白质,由 116 个氨基酸残基组成,属于单拷贝基因。该指标无激素活性,在正常情况下由生成激素活性物质降钙素甲状腺的 C 细胞产生和分泌,在正常情况下该指标水平很低,但在感染情况下,其水平显著升高,且在感染 2~4 h 即能检测到 PCT 升高。研究显示,PCT 在感染早期就能升高,且和感染程度正相关,其敏感度为 96.5%,特异度为 94%,准确度在 95% 以上,且该指标在病毒感染时基本无升高^[10],故对膝关节感染早期诊断意义重大,可用于鉴别诊断感染类型。IL-6 是由 184 个氨基酸组成的蛋白质,是机体受到刺激后由单核-巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞等产生的多效性细胞因子,对急性期 T 细胞激活诱导和调节 B 细胞成熟有重要作用,能激活中性粒细胞,其在感染后能释放入血,IL-6 可作为感染程度指标,用于了解感染状态^[11]。研究显示,相对于 ESR、CRP,IL-6 是一个更加灵敏的预测感染炎症指标,其在术后 24 h 就能达到峰值,若未发生感染,则在高峰后就能迅速恢复正常^[12],故目前有研究者主张用其替代 CRP 用于诊断膝关节感染。而结合本次结果,WBC、CRP、ESR、PCT、IL-6、GR 对于早期诊断和预防感染有一定的价值。但笔者认为,对膝关节感染诊断不能用单一指标进行诊断,要联合以上 6 个指标,结合临床表现进行诊断。

参考文献

- [1] Torres X, Claramunt TR, Pelfort Crguicia J, et al. Knee joint infection after ACL Reconstruction: Prevalence, management and functional outcomes [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2013, 21(12): 2844-2849.
- [2] Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, et al. Coventry award: synovial c-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(1): 54-60.
- [3] 周升新. 血清白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白对全关节置换术后早期感染的诊断价值[J]. 临床骨科杂志, 2014, (4): 401-404.
- [4] Honsawek S, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, et al. Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(1): 31-35.
- [5] 王利, 陆琳松, 殷剑, 等. 联合检测降钙素原、血沉、C-反应蛋白在膝关节置换术后感染的临床意义[J]. 中华关节外科杂志, 2014, 5(5): 585-588.
- [6] Honsawek S, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, et al. Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study [J]. *Int Orthop*, 2011, 35(1): 31-35.
- [7] 刘康妍. 120 例人工膝关节置换术后感染诊断回顾性分析 [J]. 中华关节外科杂志, 2013, 7(2): 154-157.
- [8] 李睿, 李想, 倪明, 等. 对降钙素原诊断关节假体周围感染的评价 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(1): 339-342.
- [9] 王福科, 郭峰, 李建, 等. 膝关节术后感染 20 例四项感染指标检测结果 [J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(1): 64-66.
- [10] Liu Z, Anas S, Klika K, et al. Serum inflammatory markers for periprosthetic knee infection in obese versus non-obese patients [J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29 (10): 1880-1883.
- [11] 吴文明, 周勇刚. 白细胞介素-6 在初次人工关节置换术后的变化规律及意义 [J]. 中华关节外科杂志, 2012, 6(5): 710-715.
- [12] 赵鹏, 张靖, 李长德. IL-6 在关节置换术后假体周围感染早期诊断中的意义 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(1): 71-72.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-08)

(上接第 2212 页)

- [8] Bulavin DV, Demidov ON, Saito S, et al. Amplification of PPM1D in human tumors abrogates p53 tumor-suppressor activity [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2): 210-215.
- [9] Hu W, Feng Z, Modica I, et al. Gene amplifications in Well-Differentiated pancreatic neuroendocrine tumors inactivate the p53 pathway [J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(4): 360-368.
- [10] Bulavin DV, Phillips C, Nannenga B, et al. Inactivation of the Wip1 phosphatase inhibits mammary tumorigenesis through p38 MAPK-mediated activation of the p16 (Ink4a)-p19(Arf) pathway [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(4): 343-350.

- [11] Lu X, Nannenga B, Donehower LA, et al. PPM1D dephosphorylates Chkl and p53 and abrogates cell cycle checkpoints [J]. *Genes Dev*, 2005, 19(10): 1162-1174.
- [12] Shreeram S, Demidov ON, Hee WK, et al. Wip1 phosphatase modulates ATM-dependent signaling pathways [J]. *Mol Cell*, 2006, 23(5): 757-764.
- [13] Macurek L, Lindqvist A, Voets O, et al. Wip1 phosphatase is associated with chromatin and dephosphorylates gammaH2AX to promote checkpoint inhibition [J]. *Oncogene*, 2010, 29(15): 2281-2291.

(收稿日期:2017-02-11 修回日期:2017-04-11)