

• 论 著 •

骨折患者血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测在骨关节置换术后早期感染中的应用价值

宋伟¹, 吴永东¹, 李少峰², 梁丽美³

张家口市第一医院: 1. 骨一科; 2. 检验科; 3. 感染科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨骨折患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、钙卫蛋白联合检测在骨关节置换术后早期感染中的应用价值。方法 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月在该院进行骨关节置换术的骨折患者 206 例作为研究对象, 根据骨关节置换术后是否发生感染分为感染组($n=29$)和未感染组($n=177$)。酶联免疫吸附试验检测血清 NGAL、钙卫蛋白水平, 多因素 Logistic 回归分析骨折患者骨关节置换术后感染的影响因素。绘制受试者工作特征曲线分析血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测在骨折患者骨关节置换术后早期感染中的诊断效能。结果 感染组合并糖尿病比例、红细胞沉降率(ESR)显著高于未感染组, 而白蛋白显著低于未感染组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。术后感染组血清 NGAL、钙卫蛋白水平均显著高于术后未感染组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 NGAL、钙卫蛋白、ESR、合并糖尿病是骨折患者骨关节置换术后早期感染的危险因素, 而血清白蛋白是保护因素($P<0.05$)。血清 NGAL、钙卫蛋白、二者联合诊断骨折患者骨关节置换术后早期感染的曲线下面积分别为 0.838、0.813、0.934, 二者联合优于血清 NGAL、钙卫蛋白各自单独诊断($Z=2.720, 2.357, P=0.007, 0.018$)。结论 血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测对骨折患者骨关节置换术后早期感染的发生具有较优的诊断效能, 对临床预后有一定应用价值。

关键词: 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 钙卫蛋白; 骨折; 骨关节置换术; 早期感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.019

中图法分类号: R687.3

文章编号: 1673-4130(2024)16-2023-05

文献标志码: A

Application value of combined detection of serum NGAL and calprotectin in patients with fracture in early infection after joint replacement surgery

SONG Wei¹, WU Yongdong¹, LI Shaofeng², LIANG Limei³

1. First Department of Osteology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3 Department of Infection, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract: **Objective** To explore the application value of combined detection of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and calprotectin in patients with fracture in early infection after joint replacement surgery. **Methods** A total of 206 fracture patients who underwent joint replacement surgery in a hospital from July 2021 to July 2022 were selected as the study objects, and divided into infection group ($n=29$) and non-infection group ($n=177$) according to whether infection occurred after joint replacement surgery. Serum NGAL and calprotectin levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the influencing factors of infection after joint replacement surgery in fracture patients were analyzed by multivariate Logistic regression. The receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of serum NGAL and calprotectin combined detection in early infection after joint replacement surgery in fracture patients. **Results** The proportion of diabetes mellitus and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in infection group were significantly higher than those in non-infection group, while albumin was significantly lower than that in non-infection group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of serum NGAL and calprotectin in postoperative infection group were significantly higher than those in postoperative non-infection group, with statistical significance ($P<0.05$). Serum NGAL, calprotectin, ESR and diabetes mellitus were risk factors for early infection after joint replacement surgery, while serum albumin was protective factor ($P<0.05$). The area under the curve for the diagnosis of early infection after joint replacement surgery in patients with fracture was 0.838, 0.813 and 0.934, respectively, and the combination of serum NGAL, calprotectin,

and both were superior to the diagnosis of serum NGAL and calprotectin alone ($Z=2.720, 2.357, P=0.007, 0.018$). **Conclusion** The combined detection of serum NGAL and calprotectin has better diagnostic efficacy for early infection after joint replacement surgery in fracture patients, and has certain application value for clinical prognosis.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; calprotectin; fracture; joint replacement surgery; early infection

通常情况下, 摔倒、坠落、交通事故等意外事件的发生容易造成不同程度的骨折, 在骨关节疾病治疗中, 骨关节置换术是比较可靠的治疗手段, 其手术成功率较高, 效果较好, 但骨关节置换术后常见的并发症之一是发生感染, 导致骨折患者病情加重, 严重影响患者预后情况及延长康复时间^[1-2]。如果未及时治疗, 感染时间过长可能导致患者肺、肾脏等重大器官遭受损伤, 甚至危害患者生命安全^[3]。因此, 对骨折患者骨关节置换术后的早期感染及早诊断是临床医学研究的重点, 对改善预后有一定指导意义。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)是一种活化的中性粒细胞分泌蛋白, 其在骨髓中发生的成熟过程中定位在中性粒细胞颗粒内, NGAL 与肾脏、心脏、肝脏和肺等器官损伤有关^[4-5]。据研究报道, 在严重全身炎症病例中 NGAL 水平显著升高, 与炎症反应有着紧密联系^[6]。钙卫蛋白是一种主要由中性粒细胞分泌的抗菌蛋白, 可在各种免疫病理条件下观察到血清水平呈升高趋势, 且血清钙卫蛋白水平会因肾脏和心脏中的细菌感染或移植排斥反应而迅速升高^[7]。已有研究证实, 在肺部炎症的早期阶段血清钙卫蛋白能够作为可靠的炎症标志物^[8]。血清 NGAL、钙卫蛋白已被证实炎症、免疫系统反应中发挥关键性作用, 但其在诊断骨折患者骨关节置换术后早期感染方面的研究较少, 因此本研究分析血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测对骨折患者骨关节置换术后发生早期感染的诊断效能, 从而为骨折患者预后改善提供一定参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2022 年 7 月在本院进行骨关节置换术的骨折患者 206 例作为研究对象, 根据骨关节置换术后是否发生感染分为感染组($n=29$)和未感染组($n=177$)。未感染组中男 90 例、女 87 例, 年龄 56~80 岁, 平均(67.18 ± 6.24)岁。感染组中男 16 例、女性 13 例, 年龄 57~80 岁, 平均(66.93 ± 6.21)岁。纳入标准: (1)研究对象均确诊为骨折, 且均符合骨关节置换术指征; (2)临床病历资料完整; (3)术后早期感染判定参照《医院感染的诊断标准》中相关诊断标准^[9]。排除标准: (1)合并肝肾、心脏功能障碍; (2)合并自身免疫系统功能异常; (3)合并传染性、恶性肿瘤等疾病; (4)有精神障碍、认知功

能障碍; (5)不配合研究人员或依从性差患者。所有患者及其家属知情且签署同意书, 本研究已获取本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 临床资料和血清样本的收集 收集骨折患者年龄、性别、术后出血量、合并糖尿病比例、原发病比例(股骨颈骨折、肱骨近端骨折、股骨转子间骨折)、手术类型比例(人工肩关节置换术、人工髋关节置换术)、红细胞沉降率(ESR, 采用 Ves-matic 20 型全自动血沉仪, 由深圳德夏科技发展有限公司提供)和白蛋白(采用 PUZS-300 型全自动生化分析仪, 由上海帝博思生物科技有限公司提供)等临床资料。分别采集骨折患者在术前 1 d 和术后第 4 天清晨空腹肘静脉血 10 mL, 以 3 500 r/min 离心 10 min 后, 留取血清放置于-80℃保存。

1.2.2 血清 NGAL、钙卫蛋白水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NGAL、钙卫蛋白水平, 将-80℃保存的血清样本, 低温解冻后, 分别采用人 NGAL ELISA 试剂盒(博辉生物科技有限公司)、人钙卫蛋白 ELISA 试剂盒(上海抚生实业有限公司)检测 NGAL、钙卫蛋白水平, 参照试剂盒说明书进行试验操作。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS21.0 进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采取 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采取 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归方法分析骨折患者骨关节置换术后感染的影响因素; 采用 Med Calc 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NGAL、钙卫蛋白水平联合检测对骨折患者骨关节置换术后感染的诊断效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 未感染组和感染组年龄、性别、术后出血量、原发病、手术类型比例比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 感染组合并糖尿病比例、ESR 显著高于未感染组, 而白蛋白显著低于未感染组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者骨关节置换术前、后血清 NGAL、钙卫蛋白水平比较 两组术前血清 NGAL、钙卫蛋白水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而术后感染组

血清 NGAL、钙卫蛋白水平均显著高于术后未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 1 感染组和未感染组临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
指标	感染组 ($n=29$)	未感染组 ($n=177$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	66.93±6.21	67.18±6.24	0.200	0.842
性别			0.187	0.666
男	16(55.17)	90(50.85)		
女	13(44.83)	87(49.15)		
合并糖尿病			11.417	<0.001
是	19(65.52)	58(32.77)		
否	10(34.48)	119(67.23)		
术后出血量(mL)			2.836	0.092
<500	6(20.69)	65(36.72)		
≥500	23(79.31)	112(63.28)		
原发病			0.136	0.934
股骨颈骨折	9(31.03)	61(34.46)		
肱骨近端骨折	10(34.48)	57(32.20)		
股骨转子间骨折	10(34.48)	59(33.33)		
白蛋白(g/L)	32.25±4.02	48.13±5.11	15.935	<0.001
ESR(mm/h)	46.76±5.02	34.39±4.28	14.069	<0.001
手术类型			0.021	0.886
人工肩关节置换术	15(51.72)	89(50.28)		
人工髋关节置换术	14(48.28)	88(49.72)		

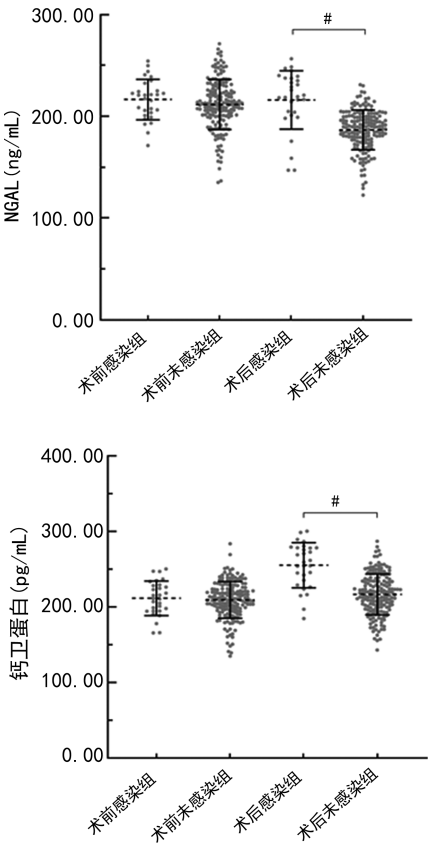
表 2 两组患者骨关节置换术前、后血清 NGAL、钙卫蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	感染组 ($n=29$)	未感染组 ($n=177$)	t	P
NGAL(ng/mL)				
术前	215.34±22.49	210.46±23.14	1.057	0.292
术后	217.87±23.42	185.54±19.38	8.076	<0.001
钙卫蛋白(pg/mL)				
术前	213.48±21.55	208.15±21.27	1.249	0.213
术后	254.63±26.63	216.65±25.79	7.318	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响骨折患者骨关节

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响骨折患者骨关节置换术后早期感染的影响因素						
自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NGAL	0.487	0.166	8.619	0.003	1.628	1.176~2.254
钙卫蛋白	0.538	0.245	4.826	0.028	1.713	1.060~2.769
白蛋白	-0.879	0.316	7.746	0.005	0.415	0.223~0.771
ESR	0.617	0.257	5.760	0.016	1.853	1.120~3.066
合并糖尿病	1.140	0.348	10.733	0.001	3.127	1.581~6.185

置换术后早期感染的影响因素 将表 1、2 有显著性差异的因素纳入多因素 Logistic 回归分析,以是否发生感染为因变量(感染=1,未感染=0),NGAL(实测值)、钙卫蛋白(实测值)、白蛋白(实测值)、ESR(实测值)、合并糖尿病(合并=1,未合并=0)为自变量。结果显示,血清 NGAL、钙卫蛋白、ESR、合并糖尿病是骨折患者骨关节置换术后早期感染的危险因素,而血清白蛋白是保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测在骨折患者骨关节置换术后早期感染中的诊断效能 血清 NGAL、钙卫蛋白、二者联合诊断骨折患者骨关节置换术后早期感染的曲线下面积(AUC)分别为 0.838、0.813、0.934,二者联合诊断优于血清 NGAL、钙卫蛋白各自单独诊断($Z=2.720、2.357, P=0.007、0.018$)。见表 4 和图 2。



注:与术后未感染组比较, # $P<0.05$ 。

图 1 两组患者骨关节置换术前、后血清 NGAL、钙卫蛋白水平比较

表 4 血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测在骨折患者骨关节置换术后早期感染中的诊断效能

变量	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
NGAL	0.838	194.79 ng/mL	0.780~0.885	89.66	67.23	0.569
钙卫蛋白	0.813	236.19 pg/mL	0.752~0.863	72.41	78.53	0.509
二者联合	0.934	—	0.891~0.964	86.21	90.40	0.766

注：—表示无数据。

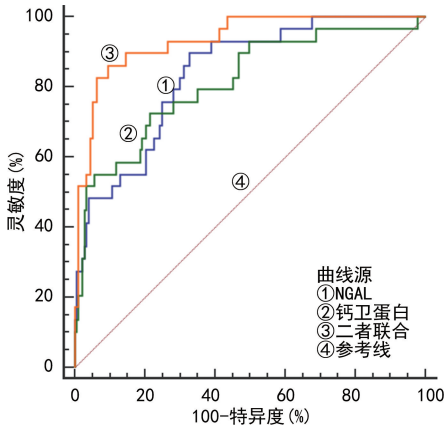


图 2 血清 NGAL、钙卫蛋白联合检测诊断骨关节置换术后早期感染的 ROC 曲线

3 讨 论

骨折可严重降低患者生活质量且骨折患者的康
复时间较长,目前骨关节置换术是治疗骨折患者的主
要手段,但骨关节置换术后发生感染是严重的并发症
之一,早期感染的临床症状和体征隐匿,当通过细菌
培养确诊为感染时,患者感染病情已达到严重程度从
而错过早期治疗,严重影响预后情况^[10-11]。若未及
时治疗,可能患者的重要器官将遭受损坏,甚至威胁
生命安全^[12]。因此,探寻有效诊断骨关节置换术后
发生早期感染的敏感指标对骨折患者改善预后具有
重要意义。

NGAL 亦被称为脂质运载蛋白 2,属于参与运
输多种物质的蛋白质家族,具有单个多肽,主要由中
性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞分泌^[13]。
它的产生受到刺激以响应炎症,炎性细胞因子诱导
中性粒细胞、上皮细胞或肝细胞中的 NGAL 表达,感
染期间肠、胃、肝或肺上皮细胞损伤导致血浆 NGAL
水平升高^[14]。已有研究证实,脓毒症患者的 NGAL
水平升高,与炎症参数相关,由此可推测 NGAL 水
平变化与骨折患者骨关节置换术后早期感染有一定
联系^[15]。有研究表明,与未感染组比较,开放性骨
折创口感染患者血清 NGAL 表达水平显著升高,且
与免疫及炎症因子呈显著相关性,表明 NGAL 与伤
口感染患者体内免疫炎症反应密切相关,NGAL 预
测开放性骨折创口感染的 AUC 为 0.880,提示 NGAL
在开放性骨折创口感染的预测中有较高的临床应用
价值^[16],这与本研究结果相似。本研究结果发现,术

感染组血清 NGAL 水平显著高于术后未感染组,差
异有统计学意义($P<0.05$),NGAL 是骨折患者骨
关节置换术后早期感染的危险因素,其诊断骨折患
者骨关节置换术后早期感染的 AUC 为 0.838,表明
NGAL 对骨折患者骨关节置换术后早期感染有一定
诊断效能。已有研究发现,骨折创伤性休克患者中血
清 NGAL 水平显著高于对照组,且与疾病严重程度
密切相关,NGAL 诊断骨折创伤性休克患者的 AUC
为 0.750,表明 NGAL 对骨折创伤性休克的发生有
一定诊断价值,可作为评估骨折创伤性休克患者病
情的潜在临床指标^[17],这与本研究结果类似。

钙卫蛋白属于 S100 蛋白家族的成员,由两种
S100 蛋白(S100A8/A9)形成异二聚体复合物,已被
研究表明为先天免疫系统的重要促炎因子,可通过
TLR4 激活内源性损伤相关分子模式^[18]。钙卫蛋白
在类风湿性关节炎的发展中起关键作用,可作为趋
化性吞噬细胞迁移和各种巨噬细胞功能调节的触
发因素^[19]。有研究发现,类风湿关节炎、中轴脊柱
关节炎及银屑病关节炎患者血清钙卫蛋白水平均明
显高于健康对照组,且与疾病的活动度呈显著性相
关,表明血清钙卫蛋白有望成为诊断感染性和炎症
性疾病的生物标志物,推测钙卫蛋白骨折患者骨关
节置换术后早期感染中发挥重要性作用^[20]。本研
究结果显示,术后感染组血清钙卫蛋白水平显著高
于术后未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$),
钙卫蛋白是骨折患者骨关节置换术后早期感染的
危险因素($P<0.05$),其诊断骨折患者骨关节置
换术后早期感染的 AUC 为 0.813,表明钙卫蛋白高
表达与发生早期感染有关,钙卫蛋白表达水平异常
升高可增加骨关节置换术后早期感染发生率,对骨
关节置换术后早期感染具有一定诊断价值。本研
究进一步多因素 Logistic 回归分析显示 ESR、合
并糖尿病也是骨折患者骨关节置换术后早期感染
的危险因素,表明患者骨关节置换术后发生早期
感染是多因素共同作用产生的结果,在防治骨关
节置换术后早期感染时应从多方面考虑,并制定有
效的治疗方案。另外,血清 NGAL、钙卫蛋白联合
诊断骨折患者骨关节置换术后早期感染的 AUC 为
0.934,均优于两者各自诊断,提示二者联合诊断
有利于临床医师进一步了解患者病情严重程度,能
够更准确评估骨折患者预后,且具有更高的诊断效
能。

综上所述,骨关节置换术后发生早期感染的骨折患者血清 NGAL、钙卫蛋白水平显著升高,二者均是骨折患者骨关节置换术后早期感染的影响因素,针对骨折患者骨关节置换术后早期感染发生具有更高的诊断效能,在临床预后治疗方面有一定应用价值。但血清 NGAL、钙卫蛋白水平在骨关节置换术后早期感染中的作用机制仍不清楚,本研究有诸多不足之处,后续将会扩大样本量,做进一步的深入研究。

参考文献

[1] GRAAN D, BALOGH Z J. Microbiology of fracture related infections[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2022, 30 (3):1-8.

[2] MI B, CHEN L, XIONG Y, et al. Characteristics and early prognosis of COVID-19 infection in fracture patients[J]. J Bone Joint Surg Am, 2020, 102(9):750-758.

[3] PORRINO J, WANG A, MOATS A, et al. Prosthetic joint infections: diagnosis, management, and complications of the two-stage replacement arthroplasty[J]. Skeletal Radiol, 2020, 49(6):847-859.

[4] ROMEJKO K, MARKOWSKA M, NIEMCZYK S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (13):1-23.

[5] BREWIN A, SRIPRASAD S, SOMANI B. The use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a diagnostic and prognostic biomarker in urinary tract obstruction: a systematic review[J]. Curr Urol Rep, 2022, 23(8):155-163.

[6] MARAKALA V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury-a systematic review[J]. Clin Chim Acta, 2022, 536(1):135-141.

[7] JUKIC A, BAKIRI L, WAGNER E F, et al. Calprotectin: from biomarker to biological function[J]. Gut, 2021, 70 (10):1978-1988.

[8] KHAKI-KHATIBI F, QUJEQ D, KASHIFARD M, et al. Calprotectin in inflammatory bowel disease[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510(1):556-565.

[9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314-320.

[10] BAK HANSEN T. Joint replacement for trapeziometacarpal osteoarthritis: implants and outcomes[J]. J Hand

Surg Eur Vol, 2021, 46(2):115-119.

[11] KENNEDY J S, GARRIGUES G E, POZZI F, et al. The American society of shoulder and elbow therapists' consensus statement on rehabilitation for anatomic total shoulder arthroplasty[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2020, 29(10):2149-2162.

[12] ORMSBY R T, ZELMER A R, YANG D, et al. Evidence for osteocyte-mediated bone-matrix degradation associated with periprosthetic joint infection (PJI) [J]. Eur Cell Mater, 2021, 42(1):264-280.

[13] BHUSAL A, RAHMAN M H, LEE W H, et al. Paradoxical role of lipocalin-2 in metabolic disorders and neurological complications[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 169 (1):113626.

[14] CHEN X R, WANG D X. Serum MCP-1 and NGAL play an important role in the acute inflammatory event of chronic obstructive pulmonary disease[J]. COPD, 2021, 18(4):425-431.

[15] PAUL A, NEWBIGGING N S, LENIN A, et al. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and other clinical parameters as predictors of bacterial sepsis in patients presenting to the emergency department with fever[J]. Indian J Crit Care Med, 2023, 27(3):176-182.

[16] 熊琼珍, 李敏, 黄艳, 等. NGAL、IL-17 在开放性骨折创口感染患者血清中表达及临床意义[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(9):178-180.

[17] JIANG X, SUI W. Serum KIM-1, NGAL, and NAG levels and correlation with the diagnostic value in patients with fracture traumatic shock[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021(1):1-7.

[18] MANFREDI M, VAN HOOVELS L, BENUCCI M, et al. Circulating calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(5):103295.

[19] INCIARTE-MUNDO J, FRADE-SOSA B, SANMARTÍ R. From bench to bedside: calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13(1):1-13.

[20] JARLBORG M, COURVOISIER D S, LAMACCHIA C, et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1):105.

(收稿日期:2023-12-12 修回日期:2024-04-02)