

感染和凝血相关指标在诊断慢性关节假体周围感染中的价值

张永超， 黄金承， 张新安， 刘云涛， 连鸿凯

基金项目：河南省科技攻关项目(编号:202102310113)

作者单位：450000 河南,郑州大学第二附属医院骨科(张永超)；450000 郑州,河南省人民医院骨科(黄金承)；450000 河南,郑州市中心医院骨科(张新安,刘云涛,连鸿凯)

作者简介：张永超(1994-)，男，在读硕士研究生，研究方向：骨科疾病基础和临床研究。E-mail:13751371669@163.com

通讯作者：连鸿凯(1965-)，男，医学硕士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：创伤骨科的诊治。E-mail:lianhongkaidavid@163.com

[摘要] 目的 探讨血液学感染和凝血指标 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、纤维蛋白原(FBG)、D-二聚体(D-dimer)和血小板(PLT)在诊断慢性关节假体周围感染(PJI)中的价值。方法 收集 2018 年 10 月至 2021 年 1 月郑州大学附属郑州中心医院收治并完成初次关节置换术的 149 例患者资料。根据术后出现慢性 PJI 情况分为慢性 PJI 组(47 例)和无感染对照组(102 例)。比较两组术后 CRP、ESR、FBG、D-dimer、PLT 和 PLT/平均血小板体积(MPV)的复查结果,采用 ROC 法分析 CRP、ESR、FBG、D-dimer、PLT 和 PLT/MPV 对慢性 PJI 的诊断效力。结果 在关节置换术后,慢性 PJI 组 CRP、ESR、FBG、D-dimer、PLT 和 PLT/MPV 的水平显著高于无感染对照组($P < 0.05$)。ROC 分析结果显示,CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT/MPV 均具有诊断慢性 PJI 的价值($P < 0.05$)。进一步分析显示,CRP、ESR、FBG 和 D-dimer 在诊断慢性 PJI 方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；CRP、ESR、FBG 和 D-dimer 的诊断效能显著高于 PLT 和 PLT/MPV($P < 0.05$)。但是,CRP、ESR、FBG 和 PLT/MPV 诊断慢性 PJI 的截断值均在正常值范围内,而只有 D-dimer 的截断值高于正常值范围。结论 FBG、D-dimer、CRP 和 ESR 诊断慢性 PJI 的效能相当,且以 D-dimer 指标更具临床指导意义。

[关键词] 关节假体周围感染； 纤维蛋白原； D-二聚体； 血小板； 诊断

[中图分类号] R 684 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)06-0606-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.17

The value of infection and blood coagulation related indicators in diagnosis of chronic prosthetic joint infection

ZHANG Yong-chao, HUANG Jin-cheng, ZHANG Xin-an, et al. Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450000, China

[Abstract] **Objective** To explore the value of hematological infection and blood coagulation indicators including C-reactive protein(CRP), erythrocyte sedimentation rate(ESR), fibrinogen(FBG), D-dimer and platelet(PLT) in diagnosis of chronic prosthetic joint infection(PJI). **Methods** The data of 149 patients who were admitted to the Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University and completed the first joint replacement surgery from October 2018 to January 2021 were collected. The patients were divided into the chronic PJI group(47 cases) and the non-infected control group(102 cases) according to the situations of postoperative chronic PJI. The reexamination results of postoperative CRP, ESR, FBG, D-dimer, PLT and PLT/mean platelet volume(MPV) were compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve(ROC) method was used to analyze the diagnostic efficacy of CRP, ESR, FBG, D-dimer, PLT and PLT/MPV for chronic PJI. **Results** After joint replacement, the levels of CRP, ESR, FBG, D-dimer, PLT and PLT/MPV in the chronic PJI group were significantly higher than those in the non-infected control group($P < 0.05$)。The results of ROC analysis showed that CRP, ESR, D-dimer, FBG, PLT/MPV were all valuable in the diagnosis of chronic PJI($P < 0.05$)。Further analysis showed that CRP, ESR, FBG and D-dimer were not statistically different in the diagnosis of chronic PJI($P > 0.05$)，and the diagnostic efficiency of CRP, ESR, FBG and D-dimer was significantly higher than that of PLT and PLT/MPV($P < 0.05$)。However, the cut-off values of CRP,

ESR, FBG 和 PLT/MPV 在诊断慢性 PJI 时均在正常范围内, 而只有 D-二聚体的检测值高于正常范围。Conclusion The efficacy of FBG, D-dimer, CRP 和 ESR 在诊断慢性 PJI 时相似, 而 D-二聚体指数具有更多的临床指导意义。

[Key words] Prosthetic joint infection(PJI); Fibrinogen(FBG); D-dimer; Platelet(PLT); Diagnosis

关节假体周围感染(prosthetic joint infection,PJI)是严重的关节置换术后并发症,术前抗生素的使用、生物膜的形成以及低毒力病原菌感染等原因均会增加慢性 PJI 的诊断难度。传统血液学指标 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)被广泛应用于 PJI 的诊断,其在 2013 年欧洲骨与关节感染协会的国际共识会议(International Consensus Meeting,ICM)上通过的 PJI 诊断标准中作为次要标准出现^[1]。纤维蛋白原(fibrinogen,FBG)和 D-二聚体(D-dimer)参与了感染、炎症和凝血系统的相互作用^[2-3]。近年来的研究也凸显了 FBG 在诊断感染性疾病中的价值,包括慢性侵袭性牙周炎和败血症^[4]。另外,D-dimer 也被用作诊断儿童尿路感染的指标,但诊断价值不如 CRP^[5]。急性感染期血小板(platelet,PLT)增多可能是炎症介质白介素-1 和白介素-6 等对骨髓细胞的刺激作用造成的^[6]。在感染活动期,PLT 增高时平均血小板体积(mean platelet volume,MPV)降低,这也提示 PLT 和 MPV 具有诊断感染的潜力^[7]。鉴此,本研究旨在比较 CRP、ESR、FBG、D-dimer 和 PLT 等血液学指标对慢性 PJI 的诊断效力,为慢性 PJI 的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 10 月至 2021 年 1 月郑州大学附属郑州中心医院收治并完成初次关节置换术的 149 例患者资料。根据术后出现慢性 PJI 情况分为慢性 PJI 组(47 例)和无感染对照组(102 例),两组年龄、性别、手术关节等基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [$n, (\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	手术关节	
		男	女		膝关节	髋关节
慢性 PJI 组	47	17	30	63.74 ± 12.67	24	23
无感染对照组	102	31	71	64.53 ± 9.15	58	44
t/χ^2	-	0.492	0.381		0.437	
P	-	0.483	0.704		0.508	

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)病历资料完整;(2)因骨性关节炎达到关节置换要求,初次接受关节置换;(3)患者入院检查前 3 个月内未进行其他手术。排除标准:(1)合并有血栓性疾病和其他导致凝血和纤溶异常的疾病,以及其他血液疾病;

(2)有明显的皮下血肿和瘀斑;(3)合并严重的肝、肾、脾脏疾病;(4)合并自身免疫病、糖尿病和严重的心脑血管病;(5)合并恶性肿瘤疾病;(6)除假体周围外有身体其他部位的感染;(7)因关节假体周围骨折导致凝血和炎症指标的变化者;(8)入院 2 周前存在创伤或关节脱位史者;(9)术前 2 周使用抗生素治疗者;(10)术后发生急性 PJI 患者。

1.3 PJI 诊断标准 依据 2013 年欧洲骨与关节感染协会的 ICM 通过的 PJI 诊断标准^[1],急性 PJI 指术后 6 周内发生的 PJI,慢性 PJI 是指术后 6 周以后发生的 PJI。PJI 的诊断至少需要满足以下 2 项主要标准中的 1 项或者 5 项次要标准中的 3 项。(1)主要标准:①存在与假体相通的窦道;②至少 2 次关节假体周围组织培养出同一病原菌。(2)次要标准:①CRP、ESR 升高,急性 PJI 的 CRP > 100 mg/L,ESR 不用于诊断急性 PJI,慢性 PJI 的 CRP > 10 mg/L 或 ESR > 30 mm/h;②滑膜液白细胞计数升高或者白细胞酯酶条带检测阳性,急性 PJI 白细胞计数 > 10 000/ml,慢性 PJI 白细胞计数 > 3 000/ml;③滑膜液中多形核中性粒细胞百分比升高,急性 PJI > 90%,慢性 PJI > 80%;④关节假体周围组织学检查阳性;⑤单次关节假体周围组织培养阳性。本研究以接受初次关节置换后 3 个月到 1 年复查未发现感染迹象的患者为无感染对照组,以上述慢性 PJI 诊断的患者为慢性 PJI 组。

1.4 资料收集 通过医院病历系统收集研究对象的一般临床资料,包括性别、年龄、手术关节以及关节置换术后的血液生化检查复查结果等。CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT 和 MPV 水平的检测在我院检验科实验室进行,所涉及的标本类型、仪器、试剂盒见表 2。

表 2 血生化指标检测方法情况

项目	标本类型	仪器	试剂盒
CRP	血浆	迈瑞 BS-2000	上海惠中生物,超敏 C 反应蛋白检测试剂盒(乳胶增强免疫比浊法)
ESR	全血	VITAL Monitor-100	配套专用血沉管
FBG	血浆	希森美康 CS-5100	西门子 B4233-27AC 纤维蛋白原测定试剂盒(凝固法)
D-dimer	血浆	希森美康 CS-5100	西门子 OPBP07 AB,D-二聚体测定试剂盒(免疫比浊法)
PLT	全血	希森美康 XN-9000	希森美康 Fluorocell PLT 血小板染色液
MPV	全血	希森美康 XN-9000	希森美康 Fluorocell PLT 血小板染色液

1.5 统计学方法 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验;偏态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 MedCalc 19.6 软件采用 ROC 法分析 CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT 和 PLT/MPV 指标诊断慢性 PJI

的价值,并采用 DeLong 等^[8]的研究方法比较各指标曲线下面积(area under curve, AUC)的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组关节置换术后血液学指标复查结果比较 在关节置换术后,慢性 PJI 组 CRP、ESR、FBG、D-dimer、PLT 和 PLT/MPV 的水平高于无感染对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组关节置换术后血液学指标复查结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	FBG(g/L)	D-dimer(mg/L)	PLT($\times 10^9/L$)	PLT/MPV
慢性 PJI 组	47	27.60(9.20,68.50)	51.00(33.00,59.00)	4.67(4.11,5.35)	1.54(0.66,1.91)	261.00(211.00,387.00)	32.43(22.524,42.065)
无感染对照组	102	1.70(0.67,4.29)	13.00(7.00,24.00)	3.09(2.76,3.54)	0.46(0.37,0.69)	221.00(169.00,271.25)	24.30(18.50,30.25)
Z	-	519.500	537.500	609.000	775.000	1599.000	1503.000
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000

2.2 CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT/MPV 诊断慢性 PJI 的 ROC 分析结果 ROC 分析结果显示,CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT/MPV 均具有诊断慢性 PJI 的价值($P < 0.05$),其中以 CRP 指标的诊断价值较高($AUC = 0.892$),见图 1、表 4。进一步分析显示,CRP、ESR、FBG 和 D-dimer 在诊断慢性 PJI 方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),CRP、ESR、FBG 和

D-dimer 的诊断效能显著高于 PLT、PLT/MPV ($P < 0.05$)。见表 5。但是,CRP、ESR、FBG 和 PLT/MPV 诊断慢性 PJI 的截断值均在正常值范围内,提示临床难以据此排除慢性 PJI 的可能,而 D-dimer 的截断值高于正常值范围,提示其在诊断慢性 PJI 上更具指导意义。

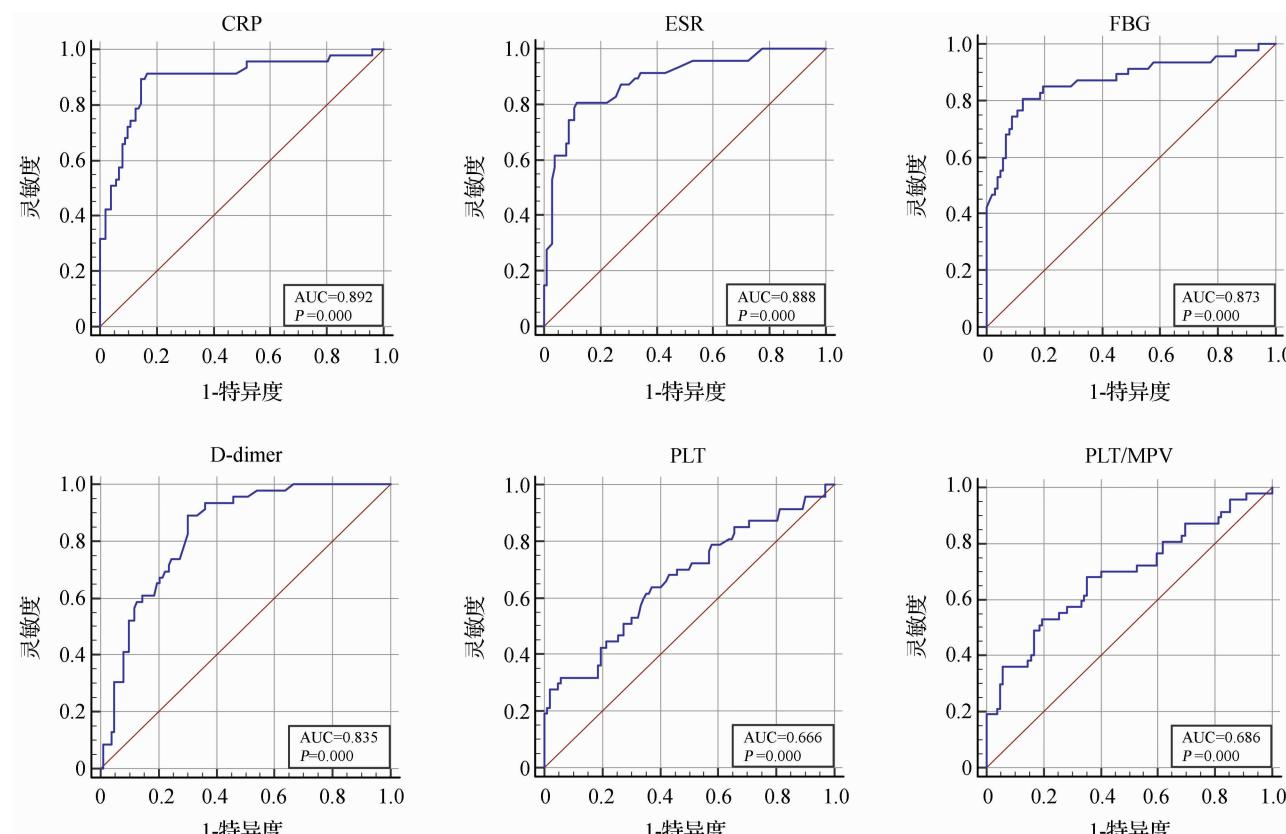


图 1 CRP、ESR、FBG、D-dimer、PLT 和 PLT/MPV 诊断慢性 PJI 的 ROC 曲线图

表 4 血液 CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT 和 PLT/MPV 诊断 PJI 的诊断效力

指 标	AUC(95% CI)	P	约登指数	截断值	灵敏度	特异度	正常值范围
CRP	0.892(0.830~0.937)	0.000	0.748	5.100 mg/L	0.925	0.833	0~10 mg/L
ESR	0.888(0.826~0.934)	0.000	0.691	30.000 mm/h	0.809	0.882	0~40 mm/h
FBG	0.873(0.809~0.922)	0.000	0.681	3.900 g/L	0.809	0.873	2~4 g/L
D-dimer	0.835(0.765~0.891)	0.000	0.587	0.640 mg/L	0.891	0.696	0~0.5 mg/L
PLT	0.666(0.585~0.741)	0.000	0.266	239.000×10 ⁹ /L	0.638	0.628	125×10 ⁹ /L~350×10 ⁹ /L
PLT/MPV	0.686(0.605~0.760)	0.000	0.336	31.515	0.532	0.804	-

注：“-”表示 PLT/MPV 未设置正常值范围

表 5 血液 CRP、ESR、D-dimer、FBG、PLT 和 PLT/MPV 诊断 PJI 时 AUC 的两两比较

指 标	ESR	FBG	D-dimer	PLT	PLT/MPV
CRP	Z = 0.129, P = 0.897	Z = 0.564, P = 0.572	Z = 1.422, P = 0.155	Z = 3.854, P = 0.000	Z = 3.461, P = 0.001
ESR	-	Z = 0.605, P = 0.545	Z = 1.467, P = 0.142	Z = 4.313, P = 0.000	Z = 3.825, P = 0.000
FBG	-	-	Z = 0.888, P = 0.375	Z = 3.750, P = 0.000	Z = 3.302, P = 0.001
D-dimer	-	-	-	Z = 3.042, P = 0.002	Z = 2.582, P = 0.010
PLT	-	-	-	-	Z = 1.211, P = 0.226

注：“-”表示结果重复或者未进行自身比较

3 讨论

3.1 PJI 的诊断需要综合临床表现和实验室检查结果。目前,关节液 16S rRNA 实时定量 PCR 和宏基因组检测技术已经应用于 PJI 诊断,且获得良好的诊断效力^[9-10]。而常规的血液学指标在 PJI 诊断方面也具有较好的价值。FBG 可抑制感染细菌,尤其是金色葡萄球菌的生长及其在宿主体内的传播,而约 30% 的 PJI 是由金色葡萄球菌感染导致的^[11]。Klim 等^[12]的一项研究显示,FBG 诊断 PJI 的截断值为 5.19 g/L,灵敏度为 0.90,特异度为 0.34。这与本研究结果有所差异,考虑是本研究排除了合并糖尿病和心脑血管疾病的患者导致的。而与本研究纳入和排除标准相似的文献报道^[13-14]的研究结果与本研究相似,提示 FBG 对 PJI 的诊断效力与经典的 CRP 和 ESR 指标相似。

3.2 血液 D-dimer 通常在感染、手术、创伤和出血等临床事件中会出现升高。FBG 形成纤维蛋白之后被纤溶酶降解生成 D-dimer,因此 FBG 和 D-dimer 在诊断 PJI 方面均具有较好的效能^[15]。在 2018 年最新的关于髋膝关节假体周围感染的诊断标准中,D-dimer 和 CRP 作为 2 分的次要诊断标准出现,ESR 仅有 1 分,说明 D-dimer 指标受到了更多的重视^[16]。Shahi 等^[17]的一项研究显示,D-dimer 诊断 PJI 的截断值为 0.85 mg/L 时,其灵敏度为 0.89,特异度为 0.93,

优于 ESR 和 CRP 指标。但也有研究^[18]认为 D-dimer 对 PJI 的诊断的价值有限,其效能不如 ESR 和 CRP。本研究结果显示,D-dimer 与 ESR、CRP 和 FBG 在诊断 PJI 方面的效能相当,且 D-dimer 的截断值高于正常值范围,提示其在诊断慢性 PJI 上更具指导意义。上述研究结果的差异可能是由于样本量和诊断标准的差异造成的,本研究采用的是 2013 年 ICM 诊断 PJI 的标准,而 Shahi 等^[17]的研究采用的是 2011 年美国骨与肌肉感染的诊断标准。

3.3 当出现感染时,PLT 可受到细菌的活化,与中性粒细胞一起参与对细菌的清除,且 PLT 可产生对金黄色葡萄球菌有效的抗菌肽^[19]。与本研究结果相似,Paiuk 等^[20]的研究指出,PLT/MPV 可用于诊断 PJI,其截断值为 31.70,灵敏度为 0.481,特异度为 0.809,且联合 PLT/MPV、ESR 和 CRP 指标可提高诊断 PJI 的效能。而 Xu 等^[14]的研究则显示,对于无凝血合并症的患者,PLT 诊断 PJI 的最佳阈值为 221×10⁹/L,灵敏度为 0.575,特异度为 0.831。考虑慢性 PJI 组 PLT 水平与无感染对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。且进一步分析显示 PLT 和 PLT/MPV 对慢性 PJI 的诊断效能不如 ESR、CRP、FBG 和 D-dimer 指标,临床指导意义比较受限。

3.4 本研究为回顾性研究,研究结论存在着一些局限性:(1)严格的纳入和排除标准导致纳入病例较

少,将合并自身免疫病、糖尿病和心脑血管病患者排除可能也限制了所得结论在实际临床工作中的指导意义;(2)收集的病例均为术前2周内未使用抗生素的患者,使用抗生素对上述诊断指标造成的影响仍需进一步研究。

综上所述,在慢性PJI的诊断中,FBG、D-dimer、ESR和CRP的诊断效能相当,PLT和PLT/MPV诊断慢性PJI的价值有限。D-dimer的截断值高于正常值范围,提示其在诊断慢性PJI上更具指导意义。
参考文献

- [1] Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection[J]. Bone Joint J, 2013, 95-B (11): 1450–1452.
 - [2] Levi M, Keller TT, van Gorp E, et al. Infection and inflammation and the coagulation system[J]. Cardiovasc Res, 2003, 60(1): 26–39.
 - [3] Jennewein C, Tran N, Paulus P, et al. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation[J]. Mol Med, 2011, 17(5–6): 568–573.
 - [4] Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, et al. Evaluation of C-reactive protein and fibrinogen in patients with chronic and aggressive periodontitis: a clinico-biochemical study[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): ZC41–ZC45.
 - [5] Lee JW, Her SM, Kim JH, et al. D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(4): 631–637.
 - [6] Worthington T, Dunlop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesin molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision[J]. Br J Biomed Sci, 2010, 67(2): 71–76.
 - [7] Zareifar S, Farahmand Far MR, Golafshan F, et al. Changes in platelet count and mean platelet volume during infectious and inflammatory disease and their correlation with ESR and CRP[J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28(3): 245–248.
 - [8] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3): 837–845.
 - [9] 董 铮,李文波,白国昌,等.关节液16S rRNA实时逆转录PCR在假体周围感染诊断中的应用[J].中华骨科杂志,2016,36(20):1312–1318.
 - [10] 孙 波,郑光辉,高 阳,等.宏基因组技术在感染性疾病中的应用[J].中国临床新医学,2021,14(1):19–22.
 - [11] Ko YP, Flick MJ. Fibrinogen is at the interface of host defense and pathogen virulence in *Staphylococcus aureus* infection[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(4): 408–421.
 - [12] Klim SM, Amerstorfer F, Gruber G, et al. Fibrinogen—a practical and cost efficient biomarker for detecting periprosthetic joint infection[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8802.
 - [13] Wu H, Meng Z, Pan L, et al. Plasma fibrinogen performs better than plasma D-dimer and fibrin degradation product in the diagnosis of periprosthetic joint infection and determination of reimplantation timing[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(8): 2230–2236.
 - [14] Xu H, Xie J, Yang J, et al. Plasma fibrinogen and platelet count are referable tools for diagnosing periprosthetic joint infection: a single-center retrospective cohort study[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(5): 1361–1367.
 - [15] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411–2420.
 - [16] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, et al. The 2018 definition of periprosthetic hip and knee infection: an evidence-based and validated criteria[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(5): 1309–1314. e2.
 - [17] Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, et al. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation[J]. J Bone Joint Surg Am, 2017, 99(17): 1419–1427.
 - [18] Xu H, Xie J, Huang Q, et al. Plasma fibrin degradation product and D-dimer are of limited value for diagnosing periprosthetic joint infection[J]. J Arthroplasty, 2019, 34(10): 2454–2460.
 - [19] Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, et al. Platelets and infections—complex interactions with bacteria[J]. Front Immunol, 2015, 6: 82.
 - [20] Paziuk T, Rondon AJ, Goswami K, et al. A novel adjunct indicator of periprosthetic joint infection: platelet count and mean platelet volume[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(3): 836–839.
- [收稿日期 2021-02-18] [本文编辑 余军 韦颖]

本文引用格式

张永超,黄金承,张新安,等.感染和凝血相关指标在诊断慢性关节假体周围感染中的价值[J].中国临床新医学,2021,14(6):606–610.