

· 临床研究 ·

降钙素原作为人工关节置换术后慢性感染敏感指标的回顾性分析

罗伟¹, 曾建春², 曾意荣², 樊粤光², 刘志英², 李杰², 冯文俊²

(1. 内江市第一人民医院骨科, 四川 内江 641000; 2. 广州中医药大学第一附属医院三骨科, 广东 广州 510405)

【摘要】 目的: 探讨降钙素原在人工关节置换术后晚期感染中的预测价值, 为人工关节置换术后假体周围晚期感染诊断提供理论参考依据。方法: 回顾 2015 年 1 月至 2017 年 12 月进行人工关节翻修的患者 77 例, 根据《假体周围感染国际共识》的诊断标准, 分为人工关节置换术后感染组和非感染组, 其中感染性翻修组 21 例, 男 7 例, 女 14 例, 年龄 (60.70±8.75) 岁; 非感染性翻修组 56 例, 男 24 例, 女 32 例, 年龄 (64.40±12.14) 岁。比较 2 组人工关节翻修术前血清降钙素原阳性率。结果: 感染性翻修组降钙素原阳性 2 例, 分别为 0.06 ng/L 和 0.10 ng/L; 非感染性翻修组降钙素原阳性 4 例, 分别为 0.05、0.06、0.06、0.16 ng/L; 两组比较, 差异无统计学意义 ($P=0.662$)。结论: 人工关节置换术后晚期感染多属于低毒性感染, 全身系统性炎症反应小, 故关节局部感染不会引起降钙素原升高, 除非局部感染变成系统性感染, 因此降钙素原对人工关节置换术后的临床意义不大。但本研究回顾病例少, 需要更多的样本进一步研究。

【关键词】 关节成形术, 置换; 感染; 降钙素; 手术后并发症

中图分类号: R619, R63

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.06.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Procalcitonin as a sensitive index of chronic infection after artificial joint replacement: a retrospective analysis LUO Wei, ZENG Jian-chun*, ZENG Yi-rong, PAN Yue-guang, LIU Zhi-ying, LI Jie, and FENG Wen-jun. *The Third Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To study the predictive value of procalcitonin as a serum biomarker in diagnosis of late periprosthetic joint infection (PJI) for providing theoretical reference basis for diagnosis of PJI. **Methods:** A total of 77 cases were retrospective included from January 2015 to December 2017 for revision of total hip arthroplasty and total knee arthroplasty, according to the diagnostic criteria of Musculoskeletal Infection Society (MISI). All cases were divided into infection group and non-infection group. Infection group included 21 cases, 7 cases for male and 14 cases for female, with an average age of (60.70±8.75) years old (ranged 43 to 75 years old). Non-infection group 56 included cases, 24 cases for male and 32 cases for female, with an average age (64.40±12.14) years old (ranged 43 to 85 years old). Concentration of preoperative serum procalcitonin was examined and the chi-square test was used to compare positive rate between the two groups. **Results:** Two cases in the infection group had positive serum procalcitonin, 0.06 ng/L and 0.10 ng/L respectively, with the positive rate of 9.52%; 4 cases in non-infected group had positive serum procalcitonin, 0.05 ng/L, 0.06 ng/L, 0.06 ng/L, 0.16 ng/L respectively, with the positive rate of 7.14%. No statistically significant difference was observed between the two groups ($P=0.662$). **Conclusion:** Most of PJI were low toxicity infection with little systemic inflammatory response, so the concentration of serum procalcitonin was normal or slightly higher level, had little clinical significance for diagnosis of PJI. But the cases of this retrospective study are not enough, more cases are needed for further study.

KEYWORDS Arthroplasty, replacement; Infection; Calcitonin; Postoperative complications

感染是人工关节置换术后常见的并发症之一, 在全膝关节置换术后翻修原因中占首要位置^[1], 在全髋关节置换早期翻修原因中占第 2 位^[2]。目前对于人工关节置换术后感染(periprosthetic joint infection, PJI)的诊断主要依靠临床表现, C-反应蛋白(C-

reactive protein, CRP), 血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 血清生物标志物和病理检查, 但往往临床表现模糊, CPR、ESR 敏感性高、特异性低, 病理检查需术中才能判断。因此, 术前精确诊断 PJI 存在困难, 寻找特异性血清标志物是大家共同的目标, 从而早期准确诊断 PJI, 如白介素-6、降钙素原、 α 防御素等成为研究热点。降钙素原是诊断化脓性感染的敏感指标之一, 但作为人工关节置换术后感染诊断标

通讯作者: 曾建春 E-mail: zjccsr2005@126.com

Corresponding author: ZENG Jian-chun E-mail: zjccsr2005@126.com

准存在争议,不同学者得出截然不同的结论,因此,降钙素原对于人工关节置换术后晚期感染的诊断意义是关注的焦点。本研究是一个回顾性研究,假设降钙素原在人工关节置换术后晚期感染中会显著升高,可作为晚期感染的诊断预判指标之一。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组方法

选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在广州中医药大学第一附属医院三骨科与内江市第一人民医院骨科接受人工髋、膝关节初次翻修病例,共 77 例,翻修时距初次置换时间 4~15(9.2±4.7)年。人工关节置换术后感染诊断参照“假体周围感染国际专家共识”诊断标准^[3],分为感染性翻修组和非感染性翻修组(表 1)。感染性翻修组共 21 例,男 7 例,女 14 例;年龄 43~75(60.70±8.75)岁;全髋关节置换术后感染 13 例,全膝关节置换术后感染 8 例。非感染性翻修组 56 例,男 24 例,女 32 例;43~85(64.40±12.14)岁;全髋关节置换术假体脱位 4 例、假体周围骨折 6 例、假体松动 42 例,全膝关节翻修术假体松动 2 例、术后不明原因疼痛 1 例、假体周围骨折 1 例。

表 1 人工关节翻修感染组与非感染组临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between infection group and non-infection group of patients undergoing artificial joint revision

组别	例数	部位(例)		性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
		髋	膝	男	女	
感染性翻修组	21	13	8	7	14	60.70±8.75
非感染性翻修组	56	52	4	24	32	64.40±12.14
检验值	-	$\chi^2=11.122$		$\chi^2=2.47$		$t=0.95$
P 值	-	0.001		0.116		0.349

1.2 病例选择

“假体周围感染国际专家共识”关于假体周围感染诊断标准的主要指标:(1)2 个假体周围组织培养出同一病原体。(2)窦道与关节相通。次要指标:(1)ESR 和 CRP 升高。(2)滑液白细胞计数升高或白细胞酯酶试纸试验(++).(3)滑液中性粒细胞比(PMN%)升高。(4)假体周围组织病理学检查阳性。(5)单个组织培养阳性。存在 1 个主要指标或者 5 个次要指标中的 3 个,即可诊断为假体周围感染。其中白细胞计数的阈值为 1 100~1 700/ μl ,PMN% 阈值为>65%。

入选标准:(1)2015 年 1 月至 2017 年 12 月进行初次人工关节翻修的患者,包括全髋关节置换翻修术或全膝关节翻修术。(2)年龄、性别不限。排除标

准:(1)资料不全的患者。(2)真菌感染。(3)结核杆菌感染。(4)再次翻修患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 髋关节 PJI 治疗方法 I 期行关节清创、假体取出、spacer 旷置术。(1)手术入路,采用髋关节后外侧手术入路,长约 20 cm,逐层切开皮肤、皮下瘢痕组织,顺臀大肌纤维切开,切除关节腔后方瘢痕组织,显露髋关节,切除滑膜送冰冻病理检查。(2)依次取出股骨头假体、股骨柄假体、髋臼内衬、髋臼外杯。(3)髋关节清创,彻底清除髋关节周围感染组织、伪膜。(4)双氧水、生理盐水反复冲洗、浸泡创面,10%碘伏溶液浸泡创面,生理盐水脉冲冲洗。(5)万古霉素与骨水泥安装 1:10 比例调和骨水泥,采用磨具制作股骨柄假体及髋臼杯假体。(6)安装髋臼及股骨柄骨水泥假体。(7)缝合皮下瘢痕组织、皮肤。(8)术后给予万古霉素抗感染 4 周,口服利福平、左氧氟沙星 6 周,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者下肢肌肉锻炼。II 期人工髋关节翻修手术:(1)同上法显露髋关节,取出股骨柄及髋臼骨水泥假体。(2)切除髋关节瘢痕组织,骨缺损处植入同种异体骨。(3)安装髋臼假体、髋臼内衬,安装股骨柄假体,陶瓷股骨头,复位髋关节。(4)依次缝合皮下瘢痕组织、皮肤。(5)术后万古霉素预防感染 2 周,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者肌肉及髋关节功能锻炼。

1.3.2 髋关节无菌性松动治疗方法 (1)同上法显露髋关节,依次取出股骨头、股骨柄、髋臼内衬及外杯假体。(2)切除髋关节瘢痕组织,骨缺损处植入同种异体骨。(3)安装髋臼假体、髋臼内衬,安装股骨柄假体,陶瓷股骨头,复位髋关节。(4)依次缝合皮下瘢痕组织、皮肤。(5)术后万古霉素预防感染 24 h,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者肌肉及髋关节功能锻炼。

1.3.3 膝关节 PJI 治疗方法 I 期行关节清创、假体取出、spacer 旷置术。(1)手术入路,采用膝关节前正中原手术入路,长约 20 cm,逐层切开皮肤、皮下瘢痕组织,切开关节囊,显露膝关节,切除滑膜送冰冻病理检查。(2)依次取出内衬、胫骨侧假体、股骨侧假体。(3)膝关节清创,彻底清除膝关节周围感染组织、伪膜。(4)双氧水、生理盐水反复冲洗、浸泡创面,10%碘伏溶液浸泡创面,生理盐水脉冲冲洗。(5)万古霉素与骨水泥安装 1:10 比例调和骨水泥,采用磨具制作股骨 spacer 假体及胫骨 spacer 假体。(6)安装股骨 spacer 假体及胫骨 spacer 假体。(7)缝合皮下瘢痕组织、皮肤。(8)术后给予万古霉素抗感染 4 周,口服利福平、左氧氟沙星 6 周,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者下肢肌肉锻炼。II 期人工膝关节翻

修手术:(1)同上法显露髌关节,取出股骨 spacer 假体及胫骨 spacer 假体。(2)切除膝关节瘢痕组织,骨缺损处植入同种异体骨或金属垫片。(3)安装带延长杆股骨假体与胫骨假体,安装聚乙烯衬垫。(4)依次缝合关节囊、皮下瘢痕组织、皮肤。(5)术后万古霉素预防感染 2 周,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者肌肉及膝关节功能锻炼。

1.3.4 膝关节无菌性松动治疗方法 (1)同上法显露膝关节,依次取出内衬、胫骨侧假体、股骨侧假体。(2)切除膝关节瘢痕组织,骨缺损处植入同种异体骨。(3)安装带延长杆股骨假体与胫骨假体,安装聚乙烯衬垫。(4)依次缝合关节囊、皮下瘢痕组织、皮肤。(5)术后万古霉素预防感染 24 h,利伐沙班预防下肢深静脉血栓,指导患者肌肉及膝关节功能锻炼。

1.4 观察项目与方法

所有患者术前接受降钙素原 (procalcitonin, PCT), CRP, ESR 检测,术中留取关节液送检行细菌培养,滑膜组织送病理检查。PCT、CRP、ESR 检查由广州中医药大学第一附属医院检验科完成,ESR 检测方法为魏氏法,CRP 为乳胶增强免疫透射比浊法,PCT 为化学发光法。统计感染组关节液细菌培养阳性率,2 组 PCT 检查结果及阳性率,2 组术前 PCT、CRP、ESR 检测结果,降钙素原对 PJI 诊断灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值。灵敏度=[真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)]×100%,特异性=[真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)]×100%,阳性预测值=[真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)]×100%,阴性预测值=[真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数)]×100%。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,定量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组 CRP 和 ESR 比较采用成组设计定量资料的 *t* 检验进行统计分析。定性资料采用卡方检验。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术中关节液细菌培养结果

感染性翻修组细菌培养阳性 2 例,分别为肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌,阳性率 13.3%。

2.2 两组患者 ESR 和 CRP 结果

见表 2,感染性翻修组 ESR 1.25~41.5 mm/h, CRP 7~113 mg/L;非感染性翻修组 ESR 3~95 mm/h, CRP 1.08~41.5 mg/L,感染性翻修组较非感染性翻修组高。

2.3 两组患者血清降钙素原检测结果

感染性翻修组降钙素原阳性率为 9.52%

表 2 两组人工关节翻修患者术前 CRP 和 ESR 比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of preoperative CRP and ESR between two groups of patients undergoing artificial joint revision ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
感染性翻修组	21	27.071±28.718	52.214±34.986
非感染性翻修组	56	7.062±8.473	24.357±24.507
<i>t</i> 值	-	4.076	3.295
<i>P</i> 值	-	0.000	0.002

(2/21),分别为 0.06、0.10 ng/L;非感染性翻修组降钙素原阳性率为 7.14%(4/56),分别为 0.05、0.06、0.06、0.16 ng/L;两组阳性率差异无统计学意义($\chi^2=0.121, P=0.662$)。本研究真阳性 2 例,假阴性 19 例,假阳性 4 例,真阴性 52 例,降钙素原对 PJI 诊断灵敏度 9.52%(2/21),特异性 92.9%(52/56),阳性预测值 33.3%(2/6),阴性预测值 73.3%(52/71)。

3 讨论

ESR 和 CRP 敏感度高,特异性低,在所有炎症条件下都会升高。而且 CRP 可以在术后 30~60 d 内持续升高,用于早期诊断 PJI 具有局限性^[4]。若两者恢复正常水平后再次升高,排除身体其他部位感染和系统性炎症反应,将高度怀疑 PJI。本研究发现,感染性翻修组 ESR、CRP 较非感染性翻修组显著升高,与文献报道一致^[5]。但两者没有特异性,很难与系统性感染或非感染性炎症反应相鉴别,本研究非感染性翻修组中 2 例因假体周围骨折或脱位而出现 ESR、CPR 显著升高。需结合其他指标协助诊断,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), PCT^[6], ECT^[7]。

PCT 是降钙素前体的多肽激素,作为一种促炎细胞因子,血清中的水平会因受到细菌内毒素的刺激而升高^[5],因此可以精确区分细菌感染与非感染性炎症和病毒感染^[8],越来越多地用于检测和管理抗生素的使用^[9],也作为诊断化脓性关节炎和急性骨髓炎是一个敏感且特异性的标志^[10]。但也有研究表明 PCT 并不是最好的诊断骨与关节感染的指标,其敏感度低、特异性高,可以作为纳入诊断,而不适合作为排除诊断^[11]。

杨评山等^[12]检测人工关节置换术后感染患者血清 PCT,与非感染组对照,发现 PCT 显著升高,而且深层感染患者高于浅层患者,认为可作为了解该类手术患者感染的指标之一。窦超等^[13]研究发现 PCT 对人工关节置换术后感染诊断的敏感性为 95%,特异性为 100%,特异性优于 CRP,可作为关节置换术后感染诊断的理想指标。Glehr 等^[14]研究发现,如果将 PCT 临界值定为 0.35 ng/L,其敏感度和特异性分

别为 80%和 37%，当怀疑感染时可作为附加检查。但是 Drago 等^[15]通过对比假体周围感染组与非感染组、感染得到有效治疗后 3 组血清 PCT 水平后发现,3 组间血清 PCT 水平没有显著差异,不能作为假体周围感染的诊断指标。Xie 等^[16]研究发现,PCT 用于诊断 PJI 的阳性似然比与阴性似然比分别为 6.8 (95% CI, 1.0~48.1)与 0.51(95% CI, 0.31~0.84)。Yoon 等^[17]通过系统回顾和 Meta 分析发现,PCT 作为假体周围感染的诊断的敏感度为 0.58,特异性为 0.95,具有较高的阳性似然比 12.4(95% CI, 1.7~89.8),可以作为诊断的纳入标准,但是总的阴性似然比为 0.44 (95% CI, 0.25~0.78),不适合作为排除诊断的指标。

本研究发现 PCT 不适合作为晚期 PJI 诊断的血清标志物,与目前文献报道一致,认为关节假体周围感染一般为局部低毒感染,大多数情况下不足以使机体产生大量 PCT^[18]。此外 PJI 多为晚期感染,早期感染发生率不超过 1%^[11]。在绝大多数环境中,包括人体内,细菌都喜欢以生物膜的形式存在,而不是以浮游状态生存。细菌感染后,大约 60%细菌会在数天内形成生物膜,并定植于生物膜内,与浮游细菌相比,它们会降低新陈代谢和减慢分化,从而逃过抗生素作用和机体免疫监视,PCT 直接对细菌内毒素做出应答,故关节局部感染不会引起 PCT 升高,除非局部感染变成系统性感染^[19]。

本研究局限性在于纳入病例少,未能全面反应 PCT 在 PJI 诊断中的作用。精确的晚期 PJI 术前诊断,也许需要结合多种参考指标,综合判断。

参考文献

[1] Postler A, Lützner C, Beyer F, et al. Analysis of total knee arthroplasty revision causes[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19 (1):55.

[2] Dy CJ, Bozic KJ, Pan TJ, et al. Risk factors for early revision after total hip arthroplasty[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66 (6):907-915.

[3] Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, et al. Periprosthetic joint infection [J]. Lancet, 2016, 387(10016):386-394.

[4] Toossi N, Adeli B, Rasouli MR, et al. Serum white blood cell count and differential do not have a role in the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. J Arthroplasty, 2012, 27(8 Suppl):51-54.

[5] Chen A, Fei J, Deirmegian C. Diagnosis of Periprosthetic Infection: novel developments[J]. J Knee Surg, 2014, 27(4):259-265.

[6] Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(8):2621-2628.

[7] 徐鸿尧, 赵建宁, 包倪荣. 发射单光子计算机断层扫描在关节置换感染翻修中的应用价值[J]. 中国骨伤, 2015, 28(3):219-221. XU HY, ZHAO JN, BAO NR. Clinical value of the ECT bone scan

in diagnosis of prosthesis infection for revision[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(3):219-221. Chinese with abstract in English.

[8] Faesch S, Cojocar B, Hennequin C, et al. Can procalcitonin measurement help the diagnosis of osteomyelitis and septic arthritis A prospective trial[J]. Ital J Pediatr, 2009, 35(1):33.

[9] Maseda E, Suarez-de-la-Rica A, Anillo V, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: a multicenter retrospective study[J]. J Crit Care, 2015, 30(3):537-542.

[10] Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32(6):807-814.

[11] Bouaicha S, Blatter S, Moor BK, et al. Early serum procalcitonin level after primary total hip replacement[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013:1-4

[12] 杨评山, 陈学武, 吴祝期, 等. 降钙素原在关节置换术后感染中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(2):5264-5265. YANG PS, CHEN XW, WU ZQ, et al. Value of procalcitonin in detection of infections after arthroplasty[J]. Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi, 2012, 22(2):5264-5265. Chinese.

[13] 窦超, 赵林, 武星. 关节置换术后感染与降钙素原的关系探讨 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(17):3578-3580. DOU C, ZHAO L, WU X. Discussion of the relationship between postoperative infection after joint replacement and procalcitonin [J]. Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi, 2011, 21(17):3578-3580. Chinese.

[14] Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties[J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(8):2621-2628.

[15] Drago L, Vassena C, Dozio E, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 24(2):433-440.

[16] Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and alpha-defensin for diagnosis of periprosthetic joint infections[J]. J Arthroplasty, 2017, 32 (4):1387-1394.

[17] Yoon JR, Yang SH, Shin YS. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Orthop, 2018, 42(6):1213-1226.

[18] 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(4):339-342. LI R, LI X, NI M, et al. Value of procalcitonin in diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. Jie Fang Jun Yi Xue Yuan Xue Bao, 2016, 37(4):339-342. Chinese.

[19] Tafer N, Belaieff W, Cuérel C, et al. Optimal diagnosis, prevention and management of periprosthetic joint infection [J]. Orthop Res Rev, 2015, 7:11-19.

(收稿日期:2018-12-13 本文编辑:连智华)