

# 未成熟粒细胞计数预测脊柱手术术后早期感染的应用价值

吴瑞丽<sup>1</sup>, 李小斌<sup>1</sup>, 王斌<sup>2</sup>, 廉莉<sup>3</sup>

(1. 运城市中心医院创伤骨科, 山西 运城 044000; 2. 运城市中心医院神经内科, 山西 运城 044000; 3. 运城市中心医院乳腺外科, 山西 运城 044000)

**【摘要】** 目的: 评估未成熟粒细胞在脊柱手术术后感染的早期预测价值。方法: 收集 2016 年 10 月至 2018 年 10 月期间收治的 78 例脊柱手术患者的临床资料, 其中男 57 例, 女 21 例; 年龄 45~63 (55.2±6.1) 岁, 最常见的损伤病因是脊柱外伤或退行性变。按美国脊髓损伤协会 (ASIA) 脊髓损伤分级, 完全损伤为 37 例 (A 级和 B 级), 不完全损伤为 41 例 (C 级和 D 级)。78 例患者均表现为不同程度的肢体深浅感觉障碍, 均在入院后完善相应椎体节段的 CT 及 MRI 检查, 根据患者术后 1 周内是否发生继发性感染分为感染组和未感染组。测量入院时及术后 1、3、6 d 的 IG# (未成熟粒细胞绝对值), IG% (未成熟粒细胞百分比), CRP, PCT, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  等指标, 运用 ROC 曲线比较 IG%、IG#、PCT 在早期判断术后感染的预测价值, 使用 Spearman 相关性检验分析 IG%、IG# 与 PCT 的相关性。**结果:** 术后 1 周 33 例发生感染, 45 例未发生感染。出院时未发生严重并发症及死亡病例, 感染组完全性损伤的比例显著高于未感染组 ( $P=0.046$ ), 并且感染组损伤部位多为颈胸椎, 未感染组多为腰椎损伤 ( $P=0.044$ )。术后 1 d, PCT、IG%、IG# 感染组分别为 (0.71±0.10) ng/ml、1.08±0.10、0.20±0.05, 未感染组为 (0.51±0.08) ng/ml、0.82±0.13、0.13±0.04, 两组差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ); 术后 3 d, CRP、PCT、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IG#、IG% 感染组为 (80.47±15.74) mg/L、(2.39±0.27) ng/ml、(15.74±3.85) pg/ml、(16.47±4.75) pg/ml、(2.18±0.57) ng/ml、0.28±0.10、1.38±0.54, 非感染组为 (62.42±14.68) mg/L、(0.89±0.21) ng/ml、(13.10±3.87) pg/ml、(14.57±3.35) pg/ml、(1.63±0.37) ng/ml、0.09±0.01、0.83±0.24, 两组差异有统计学意义 ( $P<0.001$ )。术后 6 d, 感染组的各实验室指标均显著高于未感染组 ( $P<0.001$ )。ROC 曲线分析结果显示, PCT、IG%、IG# 均可以预测 SCI 术后早期感染 ( $P<0.001$ ), IG# 的曲线下面积 (AUC) 显著低于 PCT 和 IG%, 分别为 0.847、0.947、0.934 ( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示, IG%、IG# 与 PCT 均呈显著相关, 相关系数分别为 0.724 和 0.472 ( $P<0.001$ )。**结论:** 脊髓损伤患者术后 24 h 内升高的 IG%、IG#、PCT 水平对预测早期继发感染具有较高的敏感度与特异度, 术后量化这些指标有助于早期识别具有感染高风险的患者。

**【关键词】** 未成熟粒细胞; 脊髓损伤; 术后感染

中图分类号: R639

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.10.005

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



**Application value of immature granulocyte count in predicting early infection after spinal operation** WU Rui-li\*, LI Xiao-bin, WANG Bin, and LIAN Li. \* Department of Trauma and Orthopaedics, Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, Shanxi, China

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the early predictive value of immature granulocytes (IGs) in postoperative infection in patients with spinal injury. **Methods:** The clinical data of 78 patients with spinal cord injury underwent surgery from October 2016 to October 2018 were collected. There were 57 males and 21 females, aged from 45 to 63 years old with an average of (55.2±6.1) years. The most common cause of injury was spinal trauma or degeneration. According to the American Spinal Cord Injury Association (ASIA) classification of spinal cord injury, 37 cases were complete injury (grade A and B) and 41 cases were incomplete injury (grade C and D). All the 78 patients showed different degrees of deep and shallow sensory disturbances, and underwent CT and MRI examinations after admission. According to whether the secondary infection occurred within 1 week after surgery, the patients were divided into infected group and non-infected group. At the time of admission and 1, 3, 6 days after surgery, the immature granulocyte absolute value (IG#), immature granulocyte percentage (IG%), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were detected. Using ROC curve to compare the predictive value of IG%, IG#, and PCT in early detection of postoperative infection. The correlation between IG%, IG# and PCT was analyzed using the Spearman correlation test. **Results:** At a week after

通讯作者: 吴瑞丽 E-mail: wuruli1980@163.com

Corresponding author: WU Rui-li E-mail: wuruli1980@163.com

operation, 33 patients occurred infection and 45 patients occurred no infection (infected group and non-infected group). All patients were followed up to no serious complications and deaths at the time of discharge. The proportion of complete injury in the infected group was significantly higher than that in the non-infected group ( $t=3.979, P=0.046$ ), and the cervical and thoracic vertebrae were more common in the infected group, and the non-infected group was mostly lumbar injury ( $t=6.226, P=0.044$ ). One day after surgery, PCT, IG%, IG# were respectively  $(0.71 \pm 0.10)$  ng/ml,  $1.08 \pm 0.10$ ,  $0.20 \pm 0.05$  in infected group, while in non-infected group were  $(0.51 \pm 0.08)$  ng/ml,  $0.82 \pm 0.13$ ,  $0.13 \pm 0.04$ , there was significant difference between two groups ( $P < 0.001$ ). At 3 days postoperatively, CRP, PCT, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IG%, IG# were respectively  $(80.47 \pm 15.74)$  mg/L,  $(2.39 \pm 0.27)$  ng/ml,  $(15.74 \pm 3.85)$  pg/ml,  $(16.47 \pm 4.75)$  pg/ml,  $(2.18 \pm 0.57)$  ng/ml,  $0.28 \pm 0.10$ ,  $1.38 \pm 0.54$  in injected group, while in non-infected group were  $(62.42 \pm 14.68)$  mg/L,  $(0.89 \pm 0.21)$  ng/ml,  $(13.10 \pm 3.87)$  pg/ml,  $(14.57 \pm 3.35)$  pg/ml,  $(1.63 \pm 0.37)$  ng/ml,  $0.09 \pm 0.01$ ,  $0.83 \pm 0.24$ , there was significant difference between two groups ( $P < 0.001$ ). At 6 days postoperatively, the laboratory parameters of the infected group were significantly higher than those of the non-infected group ( $P < 0.001$ ). ROC curve analysis showed that PCT, IG%, and IG# could predict early infection after spinal cord injury ( $P < 0.001$ ), and the area under the curve (AUC) of IG# was significantly lower than PCT and IG% (respectively 0.847, 0.947, 0.934,  $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that IG%, IG# and PCT were significantly correlated, and the correlation coefficients were 0.724 and 0.472, respectively ( $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The elevated levels of IG%, IG# and PCT in patients with spinal cord injury within 24 hours after surgery have high sensitivity and specificity for predicting early secondary infection. Postoperative quantification of these indicators helps early identification of patients with high risk of infection.

**KEYWORDS** Immature granulocytes; Spinal cord injury; Postoperative infection

脊髓损伤 (SCI) 是一种以广泛促炎活性为特征的疾病, 由于神经元和少突胶质细胞的坏死或细胞凋亡、瘢痕组织的发展以及 SCI 诱导的炎症进一步加重神经功能的损伤, 进而诱发呼吸系统、泌尿系统的并发症<sup>[1]</sup>。其中肺部感染是术后死亡率增加的主要危险因素之一, 并且是 SCI 急性期和慢性期的主要死亡原因<sup>[2]</sup>。此外, 无论损伤程度如何, C-反应蛋白 (CRP) 和炎性细胞因子 (如白介素 IL-6) 的水平越高, SCI 后肺功能越差<sup>[3]</sup>, 但是在损伤早期这些指标的变化趋势尚未表现出来。而粒细胞作为血液循环中最丰富的白细胞群和 SCI 后白细胞浸润的主要成分已经被广泛关注<sup>[4]</sup>。其中未成熟粒细胞 (IGs) 已被证明在脓毒症的早期阶段与临床严重程度和预后正相关<sup>[5]</sup>, 由于其具有 T 细胞杀伤功能的骨髓衍生抑制细胞 (MDSCs), 以及具有免疫抑制功能的特点, 已经被临床用做评估感染性疾病的早期预测指标, 如脓毒症、重症胰腺炎、急性阑尾炎等<sup>[5]</sup>。并且在 SCI 患者的损伤部位也证实存在细胞因子和趋化因子的合成以及外周白细胞在受损部位的浸润<sup>[6]</sup>。因此, 本研究的目的是评估 IG% (未成熟粒细胞百分比)、IG#

(未成熟粒细胞绝对值) 与其他炎症标记物在 SCI 患者术后继发感染的早期预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

纳入标准: 临床表现及影像学检查符合脊髓损伤或受压的患者; 年龄  $\geq 18$  岁; 受伤时间  $\leq 72$  h, 未合并颅脑损伤以及肌肉麻痹; 术前无呼吸道、泌尿道或其他部位感染。排除标准: 由于肿瘤等非创伤引起的脊髓损伤患者; 合并颅脑、心肝肾、消化系统等重要脏器损伤的患者; 受伤前合并有感染性疾病; 自动出院或中途退出研究, 住院时间  $< 72$  h。

### 1.2 一般资料

收集我院 2016 年 10 月至 2018 年 10 月期间收治的 78 例脊柱手术患者的临床资料, 其中男 57 例, 女 21 例, 年龄 45~63 (55.2 $\pm$ 6.1) 岁, 最常见的损伤病因是脊柱外伤或退行性变。根据患者术后 1 周内是否发生继发性感染分为感染组和未感染组, 感染组 33 例, 未感染组 45 例。两组在年龄、性别、体重指数 (BMI)、合并症等一般情况方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。所有患者由家属签署知情同意书

表 1 感染组和未感染组脊柱手术患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data of patients underwent spinal operation between injected group and non-infected group

组别	例数	性别 (例)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	合并症 (例)		
		男	女			高血压	糖尿病	冠状动脉疾病
感染组	33	26	7	55.6 $\pm$ 6.2	23.8 $\pm$ 3.2	12	4	7
未感染组	45	31	14	54.8 $\pm$ 5.9	24.4 $\pm$ 3.5	19	11	6
检验值		$\chi^2=0.948$		$t=0.579$	$t=0.775$	$\chi^2=0.608$	$\chi^2=1.861$	$\chi^2=0.554$
P 值		0.330		0.564	0.441	0.436	0.172	0.457

并通过医院伦理委员会审查。

### 1.3 治疗方法

本组患者均表现为不同程度的肢体深浅感觉障碍,在入院后完善术前心肺功能评估,包括心电图、心脏超声以及胸片等。并完善相应椎体节段的 CT 及 MRI 等常规检查,扫描平面包括受损椎体以及相近的 2 个椎体层面。根据患者不同的损伤部位及临床特点选择合适的手术方式,术前 30 min 常规给予预防性抗生素,术中暴露受损椎体,如有椎管内血管损伤需提前在硬脊膜前方减压,重新排列脊柱并使受伤脊椎恢复正常高度,最后消毒并逐层缝合手术切口。术后预防性使用抗生素 2~7 d,根据术后脊柱稳定程度评估卧床时间,对于疑似感染的患者完善血培养,根据培养结果调整抗生素使用。

### 1.4 观察项目与方法

观察两组患者的一般情况,包括手术时间、手术方式、术中出血量、手术节段、内固定使用等等。

分别在入院后 6 h 内及术后 1、3、6 d 空腹状态下抽取患者肘静脉血 10 ml,在 4℃下 2 500 r/min 离心 10 min,采用多重酶联免疫吸附试验(ELISAs)测定血清中的 IL-1β、IL-6、TNF-α 的浓度。采用免疫比浊法检测 C-反应蛋白(CRP)。采用酶联免疫荧光法测定降钙素原(PCT)水平。使用 Sysmex XE-2100 血液分析仪(Tarrytown, USA)获得 IG# 和 IG%。运用 ROC 曲线比较 IG%、IG#、PCT 在早期判断术后感染的预测价值,使用 Spearman 相关性检验分析 IG%、IG# 与 PCT 的相关性。

根据 ASIA 脊髓损伤的程度分为完全损伤(A 级和 B 级)和不完全损伤(C 级和 D 级)<sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学处理

所有计数资料用例数(百分比)描述,运用χ<sup>2</sup>检

验比较组间差异;符合正态分布的定量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间运用独立样本 *t* 检验。应用 SPSS23.0 统计软件进行分析,使用 Spearman 相关性检验分析 IG%、IG# 与 PCT 的相关性。绘制工作特征曲线(ROC)评估 IG%、IG#、PCT 在预测发生术后感染的应用价值,使用 *Z* 检验评估曲线下面积(AUC)的组间差异。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料观察

术后 1 周 33 例发生感染,最常见的感染部位是呼吸道,其中 6 例为呼吸机相关肺炎,2 例为呼吸机相关气管支气管炎,3 例为吸入性肺炎。其次还包括 7 例尿路感染,2 例导管相关血流感染,3 例术后切口感染。其中 18 例记录了微生物学培养结果(11 例为革兰氏阴性杆菌为主,5 例为革兰氏阳性球菌,2 例合并多种微生物感染)。感染组与未感染组在手术时间、手术方式、术中出血量、手术节段、内固定使用等参数上差异无统计学意义(*P*>0.05),但感染组完全性损伤的比例显著高于未感染组(*P*=0.046),并且感染组损伤部位颈胸椎多见,未感染组多为腰椎(*P*=0.044)。见表 2。

### 2.2 手术前后实验室相关数据结果分析

术前两组各实验室指标差异均无统计学意义(*P*>0.05)。术后 1 d,感染组的 PCT、IG%、IG# 较未感染组有显著升高。术后 3 d,两组白细胞计数(WBC)差异无统计学意义;感染组的 CRP、PCT、IL-6、IL-1β、TNF-α、IG#、IG% 水平均显著高于未感染组。术后 6 d,感染组的 WBC、CRP、PCT、IL-6、IL-1β、TNF-α、IG#、IG% 均显著高于未感染组。见表 3。

### 2.3 不同指标评估术后感染的 ROC 曲线

ROC 曲线分析结果显示,PCT、IG%、IG# 均可以

表 2 感染组和未感染组患者一般情况观察

Tab.2 Comparison of general data of patients underwent spinal operation between injected group and non-infected group

组别	例数	损伤病因[例(%)]			ASIA 分级[例(%)]		损伤部位[例(%)]			手术时间 ( $\bar{x}\pm s, h$ )	
		脊柱退行性变	脊柱外伤	脊柱肿瘤	完全损伤	不完全损伤	颈椎	胸椎	腰椎		
感染组	33	14(42.42)	18(54.55)	1(0.03)	20(60.61)	13(39.39)	15(45.45)	10(30.30)	8(24.24)	2.5±1.1	
未感染组	45	19(42.22)	24(53.33)	2(0.04)	17(37.78)	28(62.22)	10(22.22)	13(28.89)	22(48.89)	2.3±1.6	
检验值		χ <sup>2</sup> =0.011			χ <sup>2</sup> =3.979		χ <sup>2</sup> =6.226			<i>t</i> =0.618	
<i>P</i> 值		0.916			0.046		0.044			0.538	
组别	例数	术中出血量 ( $\bar{x}\pm s, ml$ )	手术入路[例(%)]				手术节段[例(%)]				使用内固定 [例(%)]
			前路	后路	前后路	前路+取骨术	单节段	2 节段	2~3 节段	>5 节段	
感染组	33	550.5±154.3	16(48.48)	13(39.39)	3(0.09)	1(0.03)	10(0.30)	13(39.39)	9(27.27)	1(0.03)	33(100.00)
未感染组	45	535.8±170.6	21(46.67)	17(37.78)	5(11.11)	2(0.04)	19(42.22)	16(35.56)	8(17.78)	2(0.04)	42(93.33)
检验值		<i>t</i> =0.391	χ <sup>2</sup> =0.201				χ <sup>2</sup> =1.689				χ <sup>2</sup> =2.288
<i>P</i> 值		0.697	0.977				0.639				0.130

表 3 两组脊柱手术患者不同时间段实验室参数结果分析( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.3 Comparison of laboratory parameters of patients underwent spinal operation in different time between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	WBC( $\times 10^9/L$ )				CRP(mg/L)			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d
感染组	33	6.95±1.75	12.35±3.17	12.57±3.64	14.26±3.39	9.73±3.63	62.84±19.12	80.47±15.74	109.58±35.62
未感染组	45	6.76±1.43	11.85±3.09	10.25±3.27	9.73±3.63	36.65±11.15	56.84±13.52	62.42±14.68	58.15±12.56
<i>t</i> 值		0.527	0.698	1.679	5.598	1.688	1.624	5.204	8.972
<i>P</i> 值		0.600	0.487	0.097	<0.001	0.095	0.108	<0.001	<0.001

组别	例数	PCT(ng/ml)				IL-6(pg/ml)			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d
感染组	33	0.38±0.12	0.71±0.10	2.39±0.27	4.25±1.24	9.16±2.52	11.53±2.56	15.74±3.85	17.20±5.64
未感染组	45	0.36±0.14	0.51±0.08	0.89±0.21	0.52±0.29	9.35±2.65	12.57±3.74	13.10±3.87	12.63±3.50
<i>t</i> 值		0.661	9.931	27.602	19.507	0.319	1.377	2.983	4.110
<i>P</i> 值		0.511	<0.001	<0.001	<0.001	0.751	0.173	0.004	<0.001

组别	例数	IL-1 $\beta$ (pg/ml)				TNF- $\alpha$ (ng/ml)			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d
感染组	33	12.46±2.56	14.15±3.34	16.47±4.75	17.65±6.48	1.82±0.24	1.94±0.52	2.18±0.57	2.34±0.36
未感染组	45	11.95±3.72	13.53±3.65	14.57±3.35	13.65±3.46	1.87±0.35	1.98±0.45	1.63±0.37	1.58±0.42
<i>t</i> 值		0.678	0.768	2.073	3.518	0.707	0.363	5.163	8.377
<i>P</i> 值		0.500	0.445	0.042	0.001	0.482	0.718	<0.001	<0.001

组别	例数	IG#( $\times 10^9/L$ )				IG%			
		术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d
感染组	33	0.04±0.01	0.20±0.05	0.28±0.10	0.25±0.09	0.58±0.14	1.08±0.10	1.38±0.54	1.65±0.37
未感染组	45	0.04±0.01	0.13±0.04	0.09±0.01	0.08±0.01	0.63±0.22	0.82±0.13	0.83±0.24	0.76±0.23
<i>t</i> 值		4.363	6.759	12.689	12.595	1.145	9.380	6.074	13.071
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.256	<0.001	<0.001	<0.001

预测脊髓术后早期感染( $P<0.001$ )。PCT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.947(0.886–0.990), 敏感度分别为 85%, 特异度分别为 83%。IG% 的 AUC 为 0.934(0.759–0.935), 在最佳截断值为 1.96 时, 敏感度和特异度分别为 75% 和 77%, IG# 的 AUC 为 0.847(0.885–0.983), 在最佳截断值为 0.17 时, 敏感度和特异度分别为 76% 和 74%, IG# 的 AUC 显著低于 PCT 和 IG%(表 4, 图 1)。

表 4 不同指标评估术后感染的 ROC 曲线下 AUC

Tab.4 Results of AUC under ROC plot by evaluation of different items

项目	AUC (95% CI)	<i>P</i> 值	截止值 a	敏感度	特异度
PCT	0.947(0.886–0.990)	<0.001	0.53	0.85	0.83
IG%	0.934(0.759–0.965)	<0.001	1.96	0.75	0.77
IG#	0.847(0.885–0.983)	<0.001	0.17	0.76	0.74

注:a 根据约登指数的理想截止值

Note:a Ideal cutoff according to Youden index

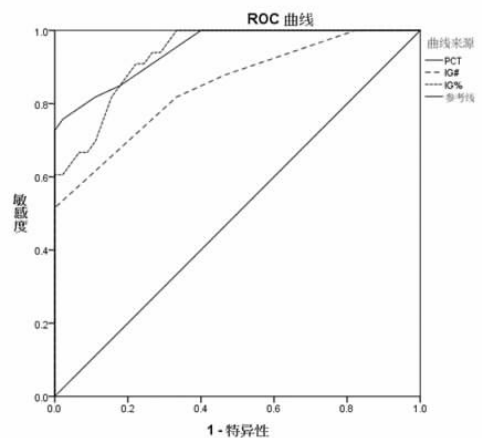


图 1 不同指标评估术后感染的 ROC 曲线

Fig.1 ROC plot of operative injection using different items

好, 在 0.01 水平上的显著性为 0.724, 为显著相关( $P<0.01$ )。而 IG# 与 PCT 在 0.01 水平上的显著性为 0.472, 也呈显著相关( $P<0.01$ ), 见图 2,3。

### 3 讨论

脊髓损伤的病理生理学特征在于细胞膜和轴突的损伤, 血-脊髓屏障的破坏, 细胞死亡, 免疫细胞迁

相关性分析结果显示, IG% 与 PCT 的相关性较



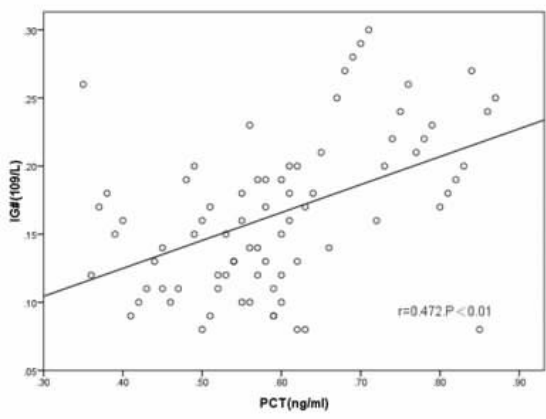


图 2 IG# 与 PCT 的相关性分析

Fig.2 Associativity analysis between IG# and PCT

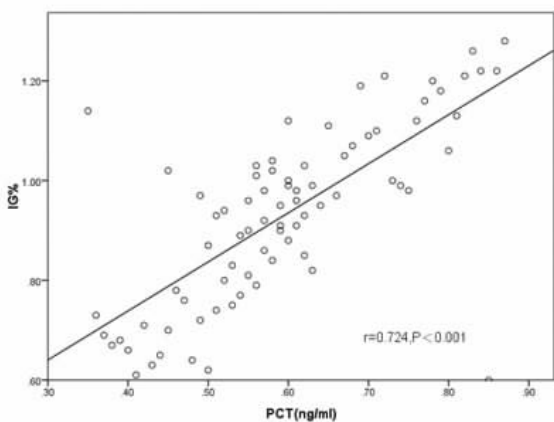


图 3 IG% 与 PCT 的相关性分析

Fig.3 Associativity analysis between IG% and PCT

移和髓鞘降解<sup>[8]</sup>。炎症反应是继发性损伤的主要组成部分，在调节急性和慢性脊髓损伤的发病机制中发挥核心作用<sup>[9]</sup>。因此，早期预测脊髓损伤患者术后继发感染具有显著意义，目前临床上常采用 CRP 及 PCT 等感染指标进行预测，但是这些指标的变化趋势在损伤早期尚未充分表现出来。此外由于手术创伤及术后应激状态，很难区分术后炎症指标的升高是因为早期感染或者术后正常炎症指标升高。而未成熟粒细胞技术是最近被引入作为一种新的炎症标志物，被广泛用于不同炎症性疾病的早期评估中，因此本研究拟评估 IG%、IG# 与其他炎症标记物在脊髓术后感染中的早期预测价值。

### 3.1 脊髓损伤术后感染的一般资料分析

本研究结果显示感染组中完全性损伤和颈胸椎损伤的比例较高，这与既往研究相似，完全损伤或颈胸椎损伤患者由于需要长期卧床易引起压疮或尿路感染，当神经损伤平面较高时可以引起膈肌功能受损，易引起呼吸系统并发症<sup>[10]</sup>。并且本研究中未发现手术方式、术中出血量、手术节段、内固定使用等参

数对术后感染的影响，这与既往研究不同，既往研究认为由于脊柱手术具有创伤性操作，被认为是术后感染的危险因素<sup>[11]</sup>。这可能是本研究主要根据患者的损伤类型和部位进行选择，单一手术方式涉及的样本量较小。还需进一步扩大单一手术方式或部位证实手术方式对术后感染的影响。此外由于手术创伤及术后应激状态，很难区分术后炎症指标的升高是因为某些危险因素引起的早期感染还是术后正常炎症指标升高。因此，本研究拟重点评估炎症因子在术后感染中的应用价值，

### 3.2 脊髓术后的相关炎症因子的变化

本研究中，术后 6 d 感染组的各炎症因子的表达水平均显著高于术后未感染患者，表明血清炎症因子的表达水平与术后感染的发生率密切相关。但是在术后 1 d 感染组中仅 IG、PCT 显著高于未感染组，而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、CRP 水平在两组之间差异无统计学意义，这与既往研究相似<sup>[11-13]</sup>。研究显示脊髓损伤后产生的主要促炎标记物包括细胞成分（如粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞）以及非细胞成分（如细胞因子、前列腺素和补体），其中中性粒细胞是最先到达损伤部位的炎症细胞，损伤局部组织的同时趋化 IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子，通过分泌蛋白酶、弹性蛋白酶、髓过氧化物酶和释放活性氧自由基，以及分泌 TNF- $\alpha$  等方式促进背根神经节神经元的神经毒性<sup>[12]</sup>。因此在脊髓损伤后数小时内 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  均有不同程度的升高，其中 IL-1 $\beta$  具有协同 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$  上调黏附分子表达的作用<sup>[4]</sup>。IL-6 可促进 B 淋巴细胞分泌抗体及骨髓细胞生长分化等，显著增强自然杀伤细胞的裂解，并参与 CRP 合成、垂体-肾上腺轴激活等过程中，进而引起损伤后的炎症反应<sup>[13]</sup>。CRP 尽管是一种急性时相蛋白，在发生感染或创伤时显著升高，但是研究也证实除细菌感染外，慢性损伤、组织创伤、手术应激等也可使 CRP 显著升高，不能早期反映感染的严重程度<sup>[14]</sup>。因此，尽管在术后 1 d TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、CRP 显著高于术前基础值，但是不能作为术后早期感染的预测因素。

### 3.2 未成熟粒细胞及 PCT 在评估脊髓术后炎症反应中的价值

本研究中术后 1 d 感染组的 IG#、IG%、PCT 水平显著高于未感染组，且 ROC 曲线分析结果显示 IG#、IG%、PCT 在预测脊髓术后早期感染均有显著价值。PCT 是由甲状腺 C 细胞产生的降钙素的前体，在感染早期即呈现高表达状态，而在无菌性炎症和病毒感染时无反应或仅有轻度反应<sup>[15]</sup>。既往研究已经证实 PCT 可以在一定程度上反应患者全身

炎症反应的活跃程度,可作为脊髓损伤术后感染的早期诊断<sup>[16]</sup>。IG 已经被证明与炎症的刺激强度密切相关,在有炎症感染的患者中由粒细胞集落刺激因子(G-CSF)诱导的多形核中性粒细胞由祖细胞发育成熟并在骨髓中分化为成熟的分段中性粒细胞,经过 7~10 d 的成熟期后迁移到外周血液中<sup>[17]</sup>。因此,外周血中 IG%、IG# 的增高表明骨髓造血功能增强、髓血屏障破坏或出现髓外造血。此外有关脓毒症患者的研究显示 IG 包括具有 T 细胞杀伤功能的 MD-SC 亚群,可参与到脓毒症诱导的免疫抑制中<sup>[18]</sup>,炎症诱导的 IG 水平随着 NK 和 T 细胞减少而增加,通过缩短有丝分裂后成熟过程,在骨髓中过度释放导致 IG 增加<sup>[19]</sup>。本研究结果还显示 IG# 的 AUC 显著低于 PCT 和 IG%,这可能是因为 IG# 为绝对值数值,易受白细胞或中性粒细胞数量的影响<sup>[20]</sup>,因此与 PCT 的相关性较差,AUC 面积也较低。总之,结合既往研究笔者认为 IG%、IG# 可能是抵御继发细菌感染的防御因素,当炎症反应被激活时可以做为预测继发感染预后的因素。

### 3.3 本研究的局限性

本研究仍有一定的局限性,首先,本研究为单中心研究,仍需进一步多中心研究大样本量研究证实该结论。其次,由于脊髓损伤患者早期就有炎症细胞浸润,本研究中未能评估手术时机对炎症细胞因子的影响。总之,本研究表明在脊髓损伤患者术后 24 h 内升高的 IG%、IG#、PCT 水平对预测早期继发感染具有较高的敏感度与特异度,术后量化这些指标有助于早期识别具有感染高风险的患者。

#### 参考文献

- [1] Noller CM, Groah SL, Nash MS, et al. Inflammatory stress effects on health and function after spinal cord injury[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2017, 23(3):207-217.
- [2] Schilero GJ, Bauman WA, Radulovic M, et al. Traumatic spinal cord injury: pulmonary physiologic principles and management[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(2):411-425.
- [3] Yokota K, Saito T, Kobayakawa K, et al. The feasibility of in vivo imaging of infiltrating blood cells for predicting the functional prognosis after spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:25673.
- [4] 王明,陈铁戈,杨新乐,等.脊髓损伤炎症反应的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(8):723-726.  
WANG M, CHEN TG, YANG XL, et al. Research progress in inflammatory response of spinal cord injury[J]. *Jie Fang Jun Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2018, 39(8):723-726. Chinese.
- [5] Nam M, Son BH, Seo JE, et al. Improved diagnostic and prognostic power of combined delta neutrophil index and mean platelet volume in pediatric sepsis[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(2):223-230.
- [6] He J, Zhao J, Peng X, et al. Molecular mechanism of MiR-136-5p targeting NF- $\kappa$ B/A20 in the IL-17-mediated inflammatory response after spinal cord injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(3):1224-1241.
- [7] Yugué I, Okada S, Maeda T, et al. Sensitivity and specificity of the 'knee-up test' for estimation of the American Spinal Injury Association Impairment Scale in patients with acute motor incomplete cervical spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2018, 56(4):347-354.
- [8] Whalley K, O'Neill P, Ferretti P, et al. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptosis[J]. *Neuroscience*, 2006, 137(3):821-832.
- [9] Bowes AL, Yip PK. Modulating inflammatory cell responses to spinal cord injury: all in good time[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(21):1753-1766.
- [10] Stein DM, Knight WA. Emergency neurological life support: traumatic spine injury[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27(1):170-180.
- [11] Yamada T, Yoshi T, Egawa S, et al. Drain tip culture is not prognostic for surgical site infection in spinal surgery under prophylactic use of antibiotics[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(14):1179-1184.
- [12] Gensel JC, Zhang B. Macrophage activation and its role in repair and pathology after spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2015, 161(9):1-11.
- [13] Yang P, Qin Y, Bian C, et al. Intrathecal delivery of IL-6 reactivates the intrinsic growth capacity of pyramidal cells in the sensorimotor cortex after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0127772.
- [14] Goldstein RL, Walia P, Teylan M, et al. Clinical factors associated with C-reactive protein in chronic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(12):1088-1095.
- [15] 吴文川,楼文晖.降钙素原与术后感染性并发症关系研究进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(2):245-247.  
WU WC, LOU WH. Research progress on the relationship between procalcitonin and postoperative infectious complications[J]. *Zhongguo Shi Yong Wai Ke Za Zhi*, 2016, 36(2):245-247. Chinese.
- [16] 黎华茂,李敬中,向峥,等.降钙素原在急性创伤性脊髓损伤患者术后感染早期诊断的应用[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2011, 8(6):29-31, 34.  
LI HM, LI JZ, XIANG Z, et al. Application of procalcitonin in early diagnosis of postoperative infection in patients with acute traumatic spinal cord injury[J]. *Sheng Wu Gu Ke Cai Liao Yu Lin Chuang Yan Jiu*, 2011, 8(6):29-31, 34. Chinese.
- [17] Hong-Fang T, Yan-Hui P, Lei B, et al. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on opsonin receptor expression and neutrophil antibacterial activity in a mouse model of severe acute pancreatitis[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 71:352-358.
- [18] Guérin E, Orabona M, Raquil MA, et al. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(9):2007-2018.
- [19] Orr Y, Taylor JM, Bannon PG, et al. Circulating CD10-/CD16low neutrophils provide a quantitative index of active bone marrow neutrophil release[J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(4):508-519.
- [20] 许青,陈保德,潘巍,等.未成熟粒细胞计数在全身炎症反应综合征诊断与预后观察中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(16):2369-2370, 2374.  
XU Q, CHEN BD, PAN W, et al. Application of immature granulocyte count in the diagnosis and prognosis of systemic inflammatory response syndrome[J]. *Guo Ji Jian Yan Yi Xue Za Zhi*, 2015, 36(16):2369-2370, 2374. Chinese.