

血沉与C-反应蛋白比值在假体周围感染中的诊断价值分析

赵立力 王魁向 张小冲 李志远

【摘要】 目的 评估血沉与C-反应蛋白比值在诊断假体周围感染患者中的诊断价值。**方法** 本研究回顾性分析了从2015年1月至2020年12月住院的81例患者, PJI的诊断根据骨与肌肉感染协会2014年感染诊断标准。随访并比较了联合应用血沉与C-反应蛋白比值与经典诊断指标血沉与C-反应蛋白之间的诊断效能。**结果** 本研究共收集46例为无菌性松动患者组和35例关节假体周围感染组; 男性32例, 女性49例; 感染组患者与非感染组患者平均年龄分别为(64.7±12.2)岁和(61.8±12.9)岁。感染组血沉、C-反应蛋白、血沉/C-反应蛋白比值以及白细胞计数均高于非感染组($P<0.001$)。血沉与C-反应蛋白比值具有89.1%的灵敏度和82.7%的特异度, 其AUC为0.882明显高于血沉(AUC, 0.831), 其诊断效能与C-反应蛋白(AUC, 0.889)相当。血沉与C-反应蛋白比值相比经典诊断指标血沉与C-反应蛋白有较高的特异度和阳性预测值。**结论** C-反应蛋白和血沉做为经典诊断指标, 其比值能够有效提高诊断的特异性和阳性预测值, 其有助于准确区分假体周围感染和无菌松动。

【关键词】 血沉; C-反应蛋白; 假体周围感染; 诊断

Diagnostic value of ESR to C-Reactive protein ratio in diagnosis of periprosthetic joint Infection

Zhao Lili, Wang Kuixiang, Zhang Xiaochong, Li Zhiyuan. Xingtai People's Hospital, Xingtai 054031, China

Corresponding author: Zhao Lili, Email: lemp1028@126.com

【Abstract】 Objective Periprosthetic joint infection is a catastrophic complication after joint replacement, and with the rise in the number of joint replacement patients in China, the number of patients with periprosthetic joint infection has also increased, thus making a more accurate diagnosis of periprosthetic joint infection a hot topic of research for orthopedic surgeons. The purpose of this study was to assess the diagnostic value of ESR to C-reactive protein ratio in the diagnosis of patients with periprosthetic joint infections. **Methods** We retrospectively analyzed 81 patients hospitalized from January 2015 to December 2020, with periprosthetic joint infections diagnosed according to the Bone and Muscle Infection Society Infection Diagnosis 2014 Revised criteria. In this study we compared the diagnostic efficacy between the combined application of the ESR to C-reactive protein ratio and the classical diagnostic index ESR to C-reactive protein. **Results** In this study 46 cases were in the aseptic loosening patient group and 35 cases in the periprosthetic joint infection group; 32 men and 49 women; the mean age of patients in the infected and non-infected groups was 64.7 ± 12.2 and 61.8 ± 12.9 years old, respectively. The ESR, C-reactive protein, ESR/C-reactive protein ratio and white blood cell count were higher in the infected group than in the non-infected group. The ESR to C-reactive protein ratio had a sensitivity of 89.1% and specificity of 82.7%, with an AUC of 0.882 significantly higher than that of ESR (AUC, 0.831) and comparable to that of C-reactive protein (AUC, 0.889). The ESR to C-reactive protein ratio had a higher specificity and positive predictive value compared to other indices. **Conclusion** The ESR to C-reactive protein ratio is a new index for the diagnosis of periprosthetic joint infection and helps to accurately differentiate periprosthetic joint infection from aseptic loosening.

【Key words】 ESR; C-reactive protein; Periprosthetic joint infection; Diagnosis

随着骨科医疗技术的发展,人工关节置换术也逐渐成为了骨科最常见的手术之一。关节置换手术不仅能减轻患者疼痛恢复运动功能,而且可以提高患者的生活质量。据报道每年全世界都有数以百万计的人接受关节置换手术,仅在美国,2010年就进行了33.2万例全髋关节置换术和71.9万例全膝关节置换术,预计2030年这数字将达到400万左右^[1,2]。而同样在国内髋关节置换及膝关节置换年手术总量从2011的221 920例迅速增长至2019年的951 986例,并有持续增长趋势^[3]。然而,关节假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI)作为关节置换术后一种毁灭性的并发症,一直困扰着患者和骨科医生。尽管大约2%的关节置换患者在术后发生PJI,但是随着接受关节置换手术患者数量的增加,PJI患者数量也将进一步增加^[4]。PJI的治疗通常需要多次手术和长期的抗生素治疗,给患者带来巨大的精神以及身体上的伤害^[5]。而且这一类患者经过标准的PJI治疗后,其5年死亡率仍高于乳腺癌、霍奇金淋巴瘤和其他几种常见恶性肿瘤^[6]。

PJI术后发生再次感染更是目前的一个治疗难点,部分患者因为无法有效控制感染经历多次手术,甚至最终截肢^[7]。PJI的准确诊断仍是一个难题,而血清学检查尤其是红细胞沉降率(血沉)、C-反应蛋白水平是骨科医生广泛使用的关键的检查手段,其具有检测时间短,价格低廉,特异性和敏感性高等特点。血沉和C-反应蛋白一直以来是骨与肌肉感染协会、美国感染病协会诊断标准的基础。近期,有研究报道血沉和C-反应蛋白的比值是诊断感染性疾病有效的标记物^[8]。我们进行了这项回顾性研究,以进一步阐明血沉和C-反应蛋白比值的潜在价值。

资料与方法

一、一般资料

回顾性收集2015年1月至2020年12月本院收治的101例髋膝关节置换术后患者。其中急性PJI 10例被排除,合并有类风湿性关节炎和强直性脊柱炎共6例被排除,假体周围骨折或脱位4例被排除,最终符合纳入标准的患者共81例。

二、纳入排除标准

纳入标准:(1)患者接受关节置换手术并术后出现并发症;(2)诊断为慢性PJI和无菌松动患者,(3)

主要评价外周血指标包括C-反应蛋白和血沉,白细胞计数等。

排除标准:(1)急性PJI(定义为术后3个月内发生感染);(2)与炎症相关的疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和强直性脊柱炎;(3)修复假体周围骨折或脱位;(4)有免疫相关疾病患者;肿瘤病史患者,有严重的肝功能、凝血功能障碍患者;(5)血清标志物等相关临床数据缺失时不纳入本次研究,此外随访时间小于1年的患者也被排除。

本研究已获得本院伦理委员会批准[H2018(012)]。

三、诊断标准

依据2014骨与肌肉感染协会、美国感染病协会诊断标准指南,本研究中同样主要诊断标准(满足1项就可以诊断感染):(1)与假体相通的窦道;(2)两次培养为同一细菌;次要诊断标准(至少满足3项即可以诊断感染):(1)C-反应蛋白和血沉升高;(2)关节液白细胞计数升高或者白细胞酯酶实验阳性;(3)关节穿刺液中性粒细胞百分比阳性;(4)组织病理分析阳性;(5)培养单次阳性。未满足上述感染标准并且其影像学特征符合假体松动的患者纳入到非感染组。

四、观察指标及随访

本研究作为单中心研究,对所收集数据进行了回顾性分析。本研究中充分收集了患者医疗记录包括:临床症状、诊断、实验室检查结果包括血清学指标(血沉、C-反应蛋白、白细胞计数);以及人口统计学数据包括:年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)。作为术常规前检查的重要一部分,患者入院后第二天早晨采集血液样本,所有血清学指标均于就诊24 h内完成测定。

对于因感染而接受二期翻修手术患者,在首次(一期)翻修之前收集所有临床数据,对于所有接受无菌翻修的患者均通过门诊随访或微信随访90 d,以确定术后是否存在感染。

五、统计学方法

统计软件使用SPSS 19.0(美国,IBM),计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。利用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析血沉、C-反应蛋白、白细胞计数以及血沉/C-反应蛋白比值在诊断PJI的价值。各项指标间的曲线下面积(Area under curve, AUC)比较用DeLong's test检验($P < 0.05$ 为差异有统计学意义)。

结 果

一、两组关节置换患者一般资料比较

感染组和非感染组患者一般资料比较包括年龄、性别、BMI身体质量指数、ASA指数以及关节类型间均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

二、感染组与非感染组血清学指标比较

感染组与非感染组血清学指标结果分别为:C-反应蛋白(4.3 ± 5.4 和 0.2 ± 0.2)、血沉(47.3 ± 36.2 和 11.9 ± 8.3)、血沉/C-反应蛋白比值(29.6 ± 29.9 和 70.0 ± 21.7)、白细胞计数(7.9 ± 3.6 和 5.9 ± 2.2),感染组患者血清学指标均高于非感染组患者,并且有明显的统计学差异 $P<0.05$,见表2。

三、各指标ROC分析

通过ROC曲线分析,我们发现血沉/C-反应蛋白比值AUC为0.882(95% CI: 0.792, 0.972),其诊断效能明显高于血沉(AUC: 0.831),而且诊断效能与C-反应蛋白(AUC: 0.889)相当。血沉/C-反应蛋白比值其特异度、阳性预测值也优于其余指标。DeLong's test检验显示,C-反应蛋白的诊断效能优于血

沉,结果具有统计学意义($P=0.042$);其诊断效能与血沉/C-反应蛋白比值间不具有统计学意义($P=0.844$);血沉诊断效能差于血沉/C-反应蛋白比值,结果不具有统计学意义($P=0.343$);血沉、C-反应蛋白、血沉/C-反应蛋白比值诊断效能均优于白细胞计数,并且结果具有统计学意义($P<0.05$),见表3,图1。

讨 论

一、假体周围感染

假体周围感染是人工关节置换术后的最为严重并发症。假体周围感染的诊断与治疗目前仍是骨科医生面临的一大难题。尤其是准确诊断PJI,因为针对诊断结果的不同,治疗策略也是不一样的。PJI的诊断具有挑战性,目前公认的诊断流程均是需要结合多个检验结果,包括临床表现、血清学和关节液的实验室结果、微生物学检查、假体周围组织的组织学病理和/或冰冻、术中检查等^[9]。尽管有研究表明,诸如白细胞酯酶、 α -防御素和基因组测序等新的检测方法显示出非常高的诊断效能,但由于其检测费用昂贵,而且需要特殊的设备,对于普通的医疗机构

表1 两组关节置换患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	性别[例(%)]		关节[例(%)]		ASA[例(%)]			
				男性	女性	髋	膝	1	2	3	4
感染组	35	65 \pm 12	25 \pm 4	17 (48.6)	18 (51.4)	17 (48.6)	18 (51.4)	0	29 (82.9)	5 (14.3)	1 (2.9)
非感染组	46	62 \pm 13	26 \pm 3	15 (32.6)	31 (67.4)	32 (69.6)	14 (30.4)	2 (4.3)	40 (87.0)	4 (8.7)	0 (0.0)
χ^2 值		0.207	0.135	0.318		0.409		0.409			
P 值		0.285	0.486	0.145		0.056		0.329			

表2 两组关节置换患者血清学相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	C-反应蛋白(mg/dl)	血沉(mm/h)	血沉/C-反应蛋白比值	白细胞计数($10^9/\text{L}$)
感染组	35	4.3 \pm 5.4	47.3 \pm 36.2	29.6 \pm 29.9	7.9 \pm 3.6
非感染组	46	0.2 \pm 0.2	11.9 \pm 8.3	70.0 \pm 21.7	5.9 \pm 2.2
χ^2 值		1.165	1.398	1.502	0.721
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002

表3 各血清学指标诊断关节假体周围感染的ROC分析

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	特异度	灵敏度	阳性预测值	阴性预测值
C-反应蛋白	0.889	0.801, 0.977	0.70	0.771	0.978	0.849	0.964
血沉	0.831	0.731, 0.930	27.0	0.657	0.935	0.782	0.885
血沉/C-反应蛋白比值	0.882	0.792, 0.972	44.1	0.827	0.891	0.872	0.853
白细胞	0.704	0.585, 0.823	8.7	0.4	0.957	0.672	0.875

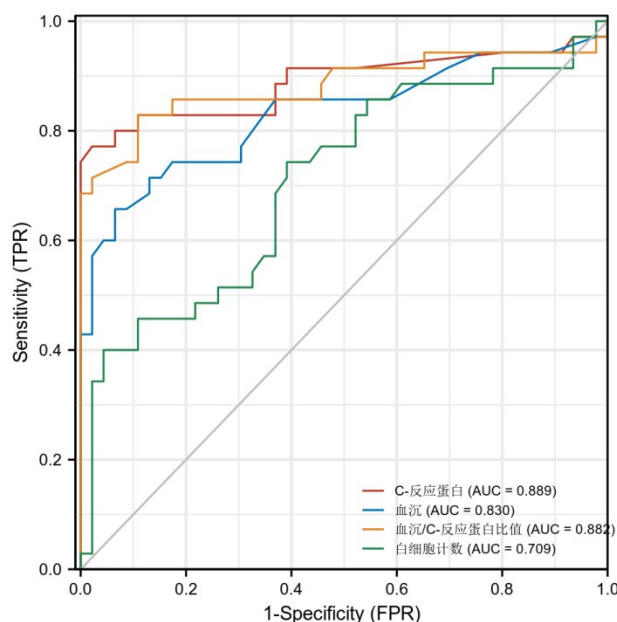


图1 各血清学指标诊断关节假体周围感染的ROC曲线

难以实施。血液生物标志物在诊断PJI方面起着重要作用,因其检测方便、快捷,并且无创,成本效益高等优点,已成为诊断关节置换术后感染的重要辅助手段^[10]。而且众多诊断标准均建立在血液生物标志物的基础上。尽管已经报道了几种新型血液生物标志物,如纤维蛋白原,D-二聚体等,其潜在诊断价值仍未知^[11-12]。Stylianios Daios等^[13]报道,血沉与C-反应蛋白比值在诊断西尼罗河神经侵入性疾病显示了非常好的诊断效能。C-反应蛋白和血沉是反映刺激后急性期反应的急性时相反应物,C反应蛋白反映了急性炎症状态和组织损伤,血沉加快也会因身体的炎症、贫血或肿瘤引起。而血沉与C-反应蛋白比值结合了这两种指标,作为一种连续性比值指标在其他疾病中有了一些研究^[14]。然而,血沉与C-反应蛋白比值在诊断PJI中的潜在价值尚未有研究报道。故本研究以此为研究背景,评估血沉与C-反应蛋白比值在诊断PJI中的作用。

二、C-反应蛋白和血沉

C-反应蛋白和血沉是一种快速检测方法,尤其在无窦道形成以及未进行关节穿刺检查时,它们是术前评估的第一步诊断步骤。C-反应蛋白和血沉是常规一起检测,并且普遍认为对于关节置换术后是否存在感染具有同等价值,但对此也有一些研究有些异议。此外,与关节液检测相比,血液检测可以对所有患者进行。有文献报道,特别是在髋关节很难通过穿刺来获得关节液,也因此从血液检测中获

得的准确信息对这类患者至关重要^[15]。在本研究中,我们选择了与炎症相关的标志物,研究结果显示,C-反应蛋白和血沉比值诊断PJI的AUC优于单独使用血沉,与单独使用C-反应蛋白时的诊断效能一样,未见明显统计学差异,但特异度和阳性预测值高于二者,有效减少在诊断中的误诊及漏诊率。血沉、C-反应蛋白、血沉/C-反应蛋白比值诊断PJI的AUC分别为0.831(95%CI:0.731,0.930),0.889(95%CI:0.801,0.977),0.882(95%CI:0.792,0.972)三者的诊断价值较高;但是白细胞计数的曲线下面积较小,相比前者没有太大诊断价值,也因此不足以判别是否存在感染。与国外学者研究结果一致,在本研究中C-反应蛋白的敏感性和特异性略优于血沉^[10]。此外,针对血沉与C-反应蛋白的阈值也存在争议,尽管在筛查PJI时,使用公认的阈值,但也不少对此提出了异议^[16,17]。因此我们认为比值指标能更好的解决该问题,对于C-反应蛋白的缺乏特异性,血沉/C-反应蛋白比值带来了非常好的补充。诊断结合说明了可以从常规血液检查中获得的额外信息,进一步提高诊断的准确性。

三、本研究不足与展望

本研究也存在一定的不足,比如本研究样本量较小,是单中心的研究;回顾性研究结果存在偏倚、需要多中心大样本研究去进一步验证。由于样本量的关系,未进行亚组的分析等问题客观存在。

总之,C-反应蛋白和血沉比值与血沉相比有较高的诊断效能,特异性与阳性预测者优于C-反应蛋白。C-反应蛋白和血沉比值助于骨科医生准确区分PJI和无菌松动,是一个理想的诊断指标。

参 考 文 献

- 1 Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection [J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(2):302-45.
- 2 Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 [J]. J Bone Joint Surg Am, 2007, 89(4): 780-785.
- 3 边焱焱,程开源,常晓,等. 2011至2019年中国人工膝关节置换手术量的初步统计与分析 [DB/OL]. 中国知网, 2023 [2023-09-05]. https://lib.plagh.cn/s/net/cnki/kns/G.https/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CJFD&dbname=CJFDZHYX&filename=ZH-GK202021008&uniplatform=NZKPT&v=WfzV8u5HFwc-mbXxW7xIX5WgxW9kz52crg5rsI3i1_zz8lpGZ-WAwRUbp2sN7GI7r
- 4 Premkumar A, Kolin DA, Farley KX, et al. Projected economic burden of periprosthetic joint infection of the hip and knee in the United States [J]. J Arthroplasty, 2021, 36(5): 1484-1489.e3.

- 5 Khan N, Parmar D, Ibrahim MS, et al. Outcomes of repeat two-stage exchange hip arthroplasty for prosthetic joint infection [J]. Bone Joint J, 2019, 101-B: 110-115.
- 6 Kurtz SM, Lau EC, Son MS, et al. Zimmerli W, parvizi J [J]. 2018: 3238-3245.
- 7 Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, et al. Re-Infection outcomes following One- and Two-Stage surgical revision of infected hip prosthesis: a systematic review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139166.
- 8 Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever [J]. Lupus, 2018, 27(7): 1123-1129.
- 9 Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2014, 472(11): 3254-3262.
- 10 Bingham JS, Hassebrock JD, Christensen AL, et al. Screening for Periprosthetic Joint Infections With ESR and CRP: The Ideal Cutoffs [J]. J Arthroplasty, 2019: S088354031931112X.
- 11 Li R, Shao HY, Hao LB, et al. Plasma fibrinogen exhibits better performance than plasma D-Dimer in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a multicenter retrospective study [J]. J Bone Joint Surg Am, 2019, 101(7): 613-619.
- 12 Hu Q, Fu YY, Tang LL. Serum D-dimer as a diagnostic index of PJI and retrospective analysis of etiology in patients with PJI [J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 67-71.
- 13 Daios S, Polychronopoulos G, Pilalas D, et al. West Nile neuroinvasive disease: Could ESR/CRP ratio be a screening biomarker? [J]. J Med Virol, 2020, 92(8): 925-926.
- 14 Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, et al. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021, 73(6): 893-897.
- 15 Heckmann ND, Nahhas CR, Yang J, et al. Saline lavage after a "dry tap": the differential is still useful [J]. Bone Joint J, 2020, 102-B: 138-44.
- 16 Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers [J]. Clin Orthop Relat Res, 2013, 471(10): 3186-3195.
- 17 Aalirezai A, Bauer TW, Fayaz H, et al. Hip and knee section, diagnosis, reimplantation: proceedings of international consensus on orthopedic infections [J]. J Arthroplasty, 2019, 34(2S): S369-S379.

(收稿日期:2023-02-20)

(本文编辑:吕红芝)

赵立力, 王魁向, 张小冲, 等. 血沉与C-反应蛋白比值在假体周围感染中的诊断价值分析 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2023, 9(6): 351-355.

中华医学会