

对降钙素原诊断关节假体周围感染的评价

李睿, 李想, 倪明, 张庆猛, 李恒, 张振东, 徐驰, 李珂, 李於聪, 陈继营
解放军总医院 骨科, 北京, 100853

摘要:目的 评价降钙素原 (procalcitonin, PCT) 在关节假体周围感染 (periprosthetic joint infection, PJI) 诊断中的价值。方法 选取 2014 年 9 月 - 2015 年 6 月本院骨科关节病区 80 例髋、膝关节置换术后疑似假体周围感染患者入组。依据肌肉与骨骼感染协会 (MSIS) 诊断标准划分为假体周围感染组与非感染组, 所有患者均常规筛查降钙素原 (procalcitonin, PCT)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞计数 (white blood cell, WBC), 评价 PCT 的诊断价值。结果 80 例中, 感染组 38 例, 其中男性 17 例, 女性 21 例, 年龄 31 ~ 80 (62.8 ± 12.9) 岁; 非感染组 42 例, 其中男性 17 例, 女性 25 例, 年龄 21 ~ 85 (53.3 ± 16.0) 岁; 两组性别、年龄差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), WBC、ESR、CRP、IL-6 水平差异有统计学意义 ($P=0.000$), PCT 差异无统计学意义 ($P=0.397$)。IL-6、CRP、ESR、WBC、PCT 的诊断效能 ROC 曲线下面积依次为 0.915 ($P=0.000$)、0.911 ($P=0.000$)、0.910 ($P=0.000$)、0.771 ($P=0.000$)、0.509 ($P=0.893$)。结论 PCT 检测对于关节假体周围感染无诊断价值。

关键词: 降钙素原; 关节假体周围感染; 血清标记物; 关节置换

中图分类号: R 604; R 687.4 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)04-0339-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.04.011

网络出版时间: 2016-01-21 09:48 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.r.20160121.0948.006.html

Value of procalcitonin in diagnosis of periprosthetic joint infection

LI Rui, LI Xiang, NI Ming, ZHANG Qingmeng, LI Heng, ZHANG Zhendong, XU Chi, LI Ke, LI Yucong, CHEN Jiying

Department of Orthopaedics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Jiying. Email: chenjiying_301@163.com

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of procalcitonin (PCT) in diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI). **Methods** Eighty patients in our department who were suspected with PJI after total joint arthroplasty were enrolled in our study from September 2014 to June 2015. Patients were divided into PJI group and non-infection group according to MSIS guideline, and every patient had undergone serum test including PCT, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and white blood cell (WBC). The diagnostic value of PCT was evaluated. **Results** Of the 80 patients, 38 cases were in PJI group (17 men and 21 women) with average age of (62.8 ± 12.9) years (ranging from 31 to 80), and 42 cases in non-infection group (17 men and 25 women) with average age of (53.3 ± 16.0) years (ranging from 21 to 85). There were significant differences in WBC, ESR, CRP and IL-6 between two groups ($P=0.000$). However, there were no differences in PCT between two groups ($P=0.397$). The area under ROC curve of IL-6, CRP, ESR and WBC were 0.915 ($P=0.000$), 0.911 ($P=0.000$), 0.910 ($P=0.000$), 0.771 ($P=0.000$), respectively. While the area under ROC curve of PCT was 0.509 ($P=0.893$). **Conclusion** According to our study, PCT are not recommended in the diagnosis of PJI.

Keywords: procalcitonin; periprosthetic joint infection; serum marker; joint arthroplasty

关节假体周围感染 (periprosthetic joint infection, PJI) 的诊断缺少可靠指标, 目前诊断 PJI 主要依靠血清学指标、关节液穿刺检查、术中冷冻病理等方法综合判断^[1-2]。其中血液标本容易获得, 对于无关节液患者, 血清学检测有重要意义。在众多血清学指标中, 临床已应用的主要有白细胞计数 (white blood cell, WBC)、血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、

白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 与降钙素原 (procalcitonin, PCT)。其中 WBC 在诊断 PJI 中的效力有限^[3-4]。ESR 和 CRP 因具有较好的敏感性与特异性, 被美国骨科医师协会 (AAOS)、肌肉与骨骼感染协会 (MSIS) 指南推荐为诊断 PJI 的重要指标^[5-6]。IL-6 近年来被证实具有良好的敏感性和特异性^[7-9], 且指标变化要早于 CRP^[10], 正在逐渐被各中心所接受。而 PCT 虽然在全身感染诊断中得到应用^[11-13], 但在关节感染领域的研究结果仍有一定争议, 临界值的设定也各不相同^[14-18]。为进一步明确其临床意义, 本研究通过与 IL-6、WBC、ESR、CRP 等血清学指标对比, 评价 PCT 在关节假体周围感染诊断中的价值。

收稿日期: 2015-11-26

作者简介: 李睿, 男, 在读硕士, 医师。研究方向: 人工关节置换, 假体周围感染。Email: Ryanlee301@163.com

通信作者: 陈继营, 男, 博士, 主任医师, 主任。Email: chenjiying_301@163.com

资料和方法

1 资料 选取 2014 年 9 月 - 2015 年 6 月本院骨科关节病区 80 例髌、膝关节置换术后疑似假体周围感染患者入组。纳入标准: 髌、膝关节置换术后出现任何疑似 PJI 的症状、体征或检查检验结果的患者(包括关节局部红肿、静息痛、假体松动、趋于稳定的血清学指标再次升高等)。排除标准: 资料不全无法应用 MSIS 标准判断是否感染患者, 合并其他部位感染患者, 合并类风湿、强直性脊柱炎等风湿免疫性疾病者。

2 分组及检测指标 所有患者均常规筛查血沉、C 反应蛋白, 白细胞介素-6, 降钙素原, 白细胞计数。感染和非感染患者的分组根据 MSIS 诊断标准(以下 3 点满足任意一点即可诊断感染)^[6]: 1) 存在与假体相通的窦道; 2) 两次关节液或组织培养为同一细菌; 3) 下面 6 项中满足 4 项: ① ESR 和 CRP 升高 (ESR > 30 mm/h, CRP > 10 mg/L); ② 关节液白细胞计数升高 (> 3 000/ μ L); ③ 关节液多形核中性粒细胞百分比升高 (> 65%); ④ 关节液为脓液; ⑤ 1 个关节液或组织标本培养阳性; ⑥ 假体周围组织病理学分析, 5 个高倍视野下 ($\times 400$) 中性粒细胞数 > 5。

感染组 38 例(膝关节 23 例, 髌关节 15 例), 男性 17 例, 女性 21 例, 年龄 31 ~ 80(62.8 \pm 12.9) 岁, 体质量指数 (body mass index, BMI): 18.36 ~ 31.64(24.79 \pm 3.2) kg/m²。非感染组 42 例(膝关节 18 例, 髌关节 24 例), 其中男性 17 例, 女性 25 例, 年龄 21 ~ 85(53.3 \pm 16.0) 岁, BMI: 18.16 ~ 32.04(25.12 \pm 3.0) kg/m²。两组性别、年龄、BMI 差异无统计学意义 (P 分别为 0.705、0.06、0.631)。

3 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据若符合正态分布及方差齐性, 组间比较采用独立样本 t 检验, 若不符合则采用秩和检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。并对 WBC、ESR、CRP、IL-6 和 PCT 做 ROC 曲线, 评估 PCT 指标诊断价值。

结果

1 两组血清学指标比较 两组 WBC、ESR、CRP、IL-6 水平差异均有统计学意义 ($P = 0.000$), 而 PCT 差异无统计学意义 ($P = 0.397$)。见表 1。

2 ROC 曲线下面积比较 IL-6、CRP、ESR、WBC、PCT 的诊断效能 ROC 曲线下面积分别为 0.915($P = 0.000$)、0.911($P = 0.000$)、0.910($P = 0.000$)、0.771($P =$

0.000)、0.509($P = 0.893$)。见表 2, 图 1。

3 9 例 PCT 阳性或存在全身症状患者资料 全部 80 例患者中, 按照 PCT 检验设备给定的参考值 0.5 ng/ml, 仅 3 例阳性, 其中包括 1 例假阳性(透析患者), 即 38 例感染患者中仅 2 例阳性, 此外感染组中, 3 例有全身发热症状, 7 例 WBC 计数升高, PCT 仍为阴性, 提示诊断效能低。见表 3。

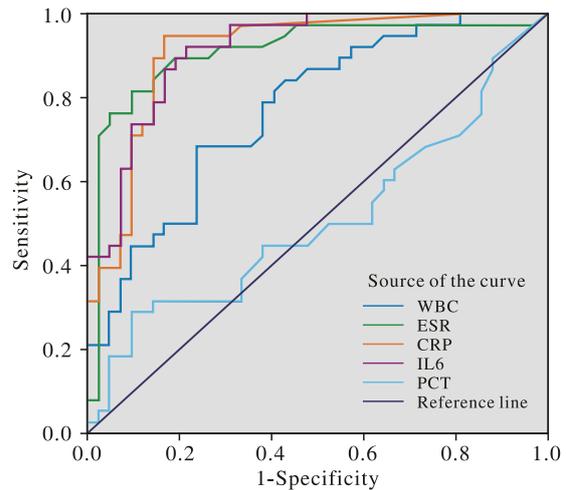


图 1 ROC 曲线比较 WBC、ESR、CRP、IL-6、PCT 对假体周围感染的诊断能力

Fig.1 Comparison of diagnostic accuracy of WBC, ESR, CRP, IL-6, PCT in PJI by ROC curve

表 1 各血清学指标在感染组与非感染组中的比较

Tab.1 Comparison of serum markers in PJI and non-infection group ($\bar{x} \pm s$)

Markers	PJI (n=38)	Aseptic (n=42)	P
WBC ($10^9/L$)	8.22 \pm 3.09	5.88 \pm 1.48	0.000
ESR (mm/h)	58.34 \pm 24.66	17.79 \pm 15.71	0.000
CRP (mg/dl)	6.78 \pm 7.80	0.96 \pm 1.33	0.000
IL-6 (pg/ml)	43.94 \pm 47.87	7.21 \pm 7.73	0.000
PCT (ng/ml)	0.094 \pm 0.18	0.065 \pm 0.11	0.397

表 2 ROC 曲线下面积

Tab.2 Area under ROC curve

Markers	AUC	$S\bar{x}$	P	Asymptotic 95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
WBC	0.771	0.052	0.000	0.670	0.872
ESR	0.910	0.037	0.000	0.837	0.982
CRP	0.911	0.033	0.000	0.845	0.976
IL-6	0.915	0.030	0.000	0.856	0.975
PCT	0.509	0.067	0.893	0.378	0.639

讨论

PCT 是近年来在感染诊断领域比较受推崇的指标之一, 其在生理情况下由甲状腺 C 细胞产生和分泌。感染时在各种细胞因子及细菌内毒素作用下机体产生大量 PCT^[19]。在全身性系统感染领

表3 80例中9例存在体温 > 37℃或白细胞计数 > 10 × 10⁹ 或 PCT 阳性 (> 0.5 ng/ml) 患者资料
 Tab.3 Clinical data about 9 patients with temperature > 37℃ or WBC > 10 × 10⁹ or PCT > 0.5 ng/ml

Case No.	Temperature (°C)	WBC (10 ⁹ /L)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/ml)	PCT (ng/ml)	Diagnosis
1	37.6 ↑	18.51 ↑	90	14.00	86.10	18.510 ↑	PJI
2	39.0 ↑	13.89 ↑	87	35.60	139.00	0.984 ↑	PJI
3 ^a	36.3	7.56	88	4.05	33.32	0.666 ↑	Non-infection
4 ^b	37.5 ↑	6.87	87	2.27	16.66	0.025	PJI
5	36.5	13.99 ↑	44	13.10	100.80	0.076	PJI
6	36.7	14.56 ↑	20	2.32	117.30	0.040	PJI
7	36.3	11.45 ↑	83	12.60	63.10	0.066	PJI
8	36.5	14.17 ↑	95	7.77	103.90	0.301	PJI
9	36.4	10.19 ↑	70	2.14	36.50	0.020	PJI

a: Case No.3 was a hemodialysis patient; b: Case 4 was a fever patient with sinus tract

域, 已有 Meta 分析证实, PCT 在细菌感染的诊断方面要优于 CRP^[11]。而在关节置换领域, PCT 诊断感染的价值并没有共识。Bottner 等^[14] 在一项包含 78 例患者 (21 例感染) 的研究中指出, PCT 的特异性很高, 在 Cut-off 取 0.3 ng/ml 时, 敏感性为 0.33, 而特异性为 0.98; 作者还认为 PCT 在患者伴有类风湿关节炎等免疫性疾病时, 对疾病的诊断可能会有很大帮助。Hügler 等^[15] 在一项 42 例患者 (28 例感染) 的研究中指出, PCT 的诊断效能优于 CRP, 以 0.25 ng/ml 为界限, 敏感性为 0.93, 特异性为 0.75。Yuan 等^[16] 在一项包括 71 例患者 (25 例感染) 的前瞻性研究中指出, 对于 PJI、PCT 与 CRP 的诊断效能无统计学差异。PCT 的 ROC 曲线下面积为 0.851, Cut-off 取 0.5 ng/ml 时, 敏感性为 0.800, 特异性为 0.739。

然而也有一些研究机构得出相反的结论。Drago 等^[17] 在一项包含 52 例患者 (25 例感染) 的研究中指出, PCT 再感染组与非感染组间无统计学差异。Worthington 等^[18] 在一项包含 46 例患者 (16 例感染) 的研究中也得出了相似的结论。

本研究使用的 PCT 检验仪器 (ROCH, E601), 标定的临界值为 0.5 ng/ml。80 例感染患者中, PCT > 0.5 ng/ml 者仅 3 例, 其中 2 例诊断为 PJI。此 2 例中, 1 例体温 37.6℃, WBC 18.51 × 10⁹ (病例 1); 1 例体温 39℃, WBC 13.89 × 10⁹ (病例 2), 均有全身性感染症状, 提示 PCT 对全身性感染较为敏感。而 3 例中另 1 例非 PJI 者为透析患者 (病例 3), 提示透析患者可能会产生 PCT 假性升高。1 例有窦道并发热的患者 (病例 4), 5 例白细胞计数升高患者 (病例 5~9) 的 PCT 并不高于给定的 0.5 ng/ml, 提示在诊断假体周围感染中, 有全身反应的患者也不一定有相应的 PCT 升高。见表 3。

本研究结果显示, PCT 在感染组与非感染组

差异无统计学意义 ($P=0.397$)。且在 ROC 曲线下面积为 0.509, $P=0.893$ 。均提示 PCT 在关节假体周围感染的诊断中没有明显价值。如取 PCT 的最适 Cut-off 值 0.060 5 ng/ml, 敏感性仅为 0.289, 特异性为 0.905。

相比 PCT, 已被 AAOS、MSIS 指南认可的两个指标 CRP、ESR^[5-6] 均表现出很好的诊断效能。ROC 曲线下面积, CRP 为 0.911, ESR 为 0.910。当 CRP 的 Cut-off 值取 1.03 mg/dl 时, 敏感性为 0.947, 特异性为 0.81。当 ESR 的 Cut-off 值取 35.5 mm/h 时, 敏感性为 0.816, 特异性为 0.905。另一个在关节假体周围感染诊断领域比较受推崇的指标 IL-6 也表现出很好的诊断效能, AUC 为 0.915。当 IL-6 的 Cut-off 值取 0.873 pg/ml 时, 敏感性为 0.921, 特异性为 0.786。以上 3 个指标均可作为诊断 PJI 的常规筛查指标。WBC 曲线下面积为 0.771 ($P=0.000$), 当 WBC 的 Cut-off 值取 $6.68 \times 10^9/L$ 时, 敏感性为 0.684, 特异性为 0.762。提示 WBC 虽然诊断能力优于 PCT, 但在诊断 PJI 中意义仍有限。

综上所述, 我们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。根据本研究结果, IL-6、ESR、CRP 是诊断 PJI 较好的血清学指标, 血清 WBC 意义有限, 而 PCT 并不适合关节假体周围感染的诊断。

参考文献

- 1 Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, et al. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94 (14): e104.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review

- and meta-analysis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2010, 92 (11): 2102-2109.
- 5 Della Valle C, Parvizi J, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010, 18 (12): 760-770.
 - 6 Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection [J]. *J Arthroplasty*, 2011, 26 (8): 1136-1138.
 - 7 Abou El-Khier NT, El Ganainy Ael-R, Elgeidy A, et al. Assessment of interleukin-6 and other inflammatory markers in the diagnosis of Egyptian patients with periprosthetic joint infection [J]. *Egypt J Immunol*, 2013, 20 (2): 93-99.
 - 8 Elgeidi A, Elganainy AE, Abou Elkhier N, et al. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection [J]. *Int Orthop*, 2014, 38 (12): 2591-2595.
 - 9 Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e89045.
 - 10 Selberg O, Hecker H, Martin M, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6 [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(8): 2793-2798.
 - 11 Lin KH, Wang FL, Wu MS, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 80 (1): 72-78.
 - 12 Spapen HD, Hachimi-Idrissi S, Corne L, et al. Diagnostic markers of sepsis in the emergency department [J]. *Acta Clin Belg*, 2006, 61 (3): 138-142.
 - 13 Lee M, Snyder A. The role of procalcitonin in community-acquired pneumonia: a literature review [J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2012, 34(3): 259-271.
 - 14 Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89 (1): 94-99.
 - 15 Hügle T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26 (3): 453-456.
 - 16 Yuan K, Li WD, Qiang Y, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein for the diagnosis of periprosthetic joint infection before revision total hip arthroplasty [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015, 16 (2): 146-150.
 - 17 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.
 - 18 Worthington T, Dunlop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion 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.
 - 19 Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy [M] // AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2005.