

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.11.006

血清 CRP 和关节液 CRP 联合检测在关节置换术后 假体周围感染中的应用价值*

张支茂^{1,2}, 胡 宁¹, 范 昊²

1. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016; 2. 四川省广安市

岳池县人民医院, 四川广安 638300

摘要:目的 探讨血清 C 反应蛋白(CRP)和关节液 CRP 联合检测在关节置换术后假体周围感染(PJI)中的应用价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月重庆医科大学附属第一医院骨科收治的因关节置换术后 PJI 或关节假体无菌性松动进行髌/膝关节翻修的 71 例患者, 根据相关诊断标准分为 PJI 组 24 例, 无菌性松动组 47 例。检测所有患者血清 CRP 和关节液 CRP 水平、红细胞沉降率(ESR), 通过受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断的准确性。结果 与无菌性松动组比较, PJI 组 ESR、血清 CRP 及关节液 CRP 水平升高($P<0.05$)。ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 诊断 PJI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.668、0.894 及 0.967。当同时满足血清 CRP >11.5 mg/L 和关节液 CRP >8.5 mg/L 时, 诊断 PJI 的特异度为 99.23%, 诊断的准确性高达 96.77%。结论 关节液 CRP 是识别 PJI 的有效标志物, 血清 CRP 联合关节液 CRP 检测可进一步提高诊断 PJI 的准确性。

关键词: C 反应蛋白; 假体周围感染; 关节液; 诊断实验

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)11-1463-04

Value of combined detection of serum and synovial C-reactive protein in periprosthetic joint infection after joint replacement*

ZHANG Zhimao^{1,2}, HU Ning¹, FAN Hao²

1. First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Yuechi County People's Hospital, Guang'an, Sichuan 638300, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum and synovial fluid C-reactive protein (CRP) combined detection in the periprosthetic joint infection (PJI) after joint replacement. **Methods** Seventy-one patients with hip/knee revision due to PJI or aseptic joint loosening after joint replacement in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2019 to January 2021 were selected and divided into the PJI group (24 cases) and aseptic loosening group (47 cases) according to the relevant diagnostic criteria. The levels of serum and synovial fluid CRP and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in all cases were measured, and the diagnostic accuracy was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the aseptic loosening group, ESR, serum and synovial fluid CRP in the PJI group were increased ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of ESR, serum CRP and synovial fluid CRP were for diagnosing PJI 0.668, 0.894 and 0.967 respectively. When serum CRP >11.5 mg/L and synovial fluid CRP >8.5 mg/L were simultaneously satisfied, the specificity for diagnosing PJI was 99.23% and the diagnostic accuracy was 96.77%. **Conclusion** The synovial fluid CRP is an effective marker to identify PJI. The application of serum CRP combined with synovial fluid CRP could further improve the accuracy for diagnosing PJI.

Key words: C-reactive protein; periprosthetic joint infection; synovial fluid; diagnostic test

关节置换术后假体周围感染(PJI)是全髋关节置换术或全膝关节置换术后的严重并发症之一。有报道称, PJI 的发生率为 0.5%~2.0%^[1], PJI 已成为全

膝关节置换术失败、翻修的主要原因和全髋关节置换术翻修的第 3 大原因^[2-3]。在关节翻修术中, 区分 PJI 和无菌性松动是至关重要的, 因为不同的治疗方案对

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82072443)。

作者简介: 张支茂, 男, 医师, 主要从事关节外科研究。

患者健康的影响有很大差异^[4]。当前对于 PJI 的诊断主要基于临床表现,血清、关节液中的生物标志物检测以及结合病原微生物检查^[5]。

目前,C 反应蛋白(CRP)是被公认较为经济的诊断 PJI 的实验室指标^[6]。在本课题组既往的前瞻性研究中发现,CRP 用于诊断 PJI 的灵敏度高达 81.13%^[7]。但是,作为一种急性时相反应蛋白,血清 CRP 诊断局部感染是非特异性的,在许多感染性疾病中血清 CRP 水平都会有不同程度升高^[8]。TET-REAULT 等^[9]的研究表明,可以在关节液等局部液相环境中检测到 CRP 的沉积,并且关节液中的 CRP 水平检测可以提高诊断 PJI 的特异度。基于既往的研究基础,本研究试图探讨关节液 CRP 检测诊断 PJI 的最佳截断值,并通过血清 CRP、关节液 CRP 联合检测的方法进一步提高诊断 PJI 的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月重庆医科大学附属第一医院骨科收治的因关节置换术后 PJI 或关节假体无菌性松动进行髋/膝关节翻修的 71 例患者。入选标准:年龄>18 岁,初次置换术后发生关节 PJI 或关节假体无菌性松动,拟行二期翻修手术。排除标准:恶性肿瘤、类风湿关节炎、肾衰竭、自身免疫性疾病、慢性感染性疾病(如人类免疫缺陷病毒感染或丙型肝炎病毒感染)、两周内使用抗菌药物、关节液获取不足等。本研究方案经重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准(20187101),所有研究对象均知情同意。

1.2 诊断标准及分组 对于 PJI 的诊断采用 2013 年美国肌肉与骨骼感染协会颁布的诊断标准^[10],满足 1 项主要标准或 3 项次要标准即可诊断为 PJI。主要标准:存在与假体相通的窦道;至少两份从假体周围获取的关节液标本或者组织标本分别培养出同一种病原菌。次要标准:血清红细胞沉降率(ESR)和 CRP 水平升高;关节液白细胞计数升高或白细胞酯酶试验

阳性;关节液中性粒细胞百分比升高;假体周围组织病理学检查阳性;单次关节液或组织标本病原学微生物培养阳性。在术中发现存在假体磨损、松动且不足 PJI 诊断标准的患者纳入无菌性松动组。将符合 PJI 诊断标准的患者纳入 PJI 组。

1.3 方法 收集患者年龄、性别等一般资料。所有患者均于入院后第 1 天空腹采集血液标本,完成 ESR、CRP 等检测。在术前进行关节穿刺获取关节液 2~3 mL,分别进行 CRP、中性粒细胞百分比检测及微生物涂片和病原学微生物培养,所有关节液标本获取前 2 周停用抗菌药物,根据术前结果进行一期或二期翻修术。术中至少取 3 处假体周围组织行组织病理学检查及病原学微生物培养,病原学微生物培养包括需氧培养、厌氧培养、真菌培养及 14 d 的延长培养。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 Microsoft Excel2020 建立数据库,使用 SPSS22.0 统计软件和 GraphPad Prism7.0 进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,对于不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据受试者工作特征(ROC)曲线和约登指数确定各炎症标志物的最佳截断值,评估各指标的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 共纳入 71 例翻修手术患者,根据相关诊断标准判断为 PJI 24 例,无菌性松动 47 例。两组患者在年龄、性别和体质量指数(BMI)等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 水平比较 PJI 组患者 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 水平高于无菌性松动组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 PJI 组和无菌性松动组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	身高($\bar{x} \pm s$,cm)	BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	男[<i>n</i> (%)]
无菌性松动组	47	64.26±0.74	62.30±1.38	160.4±1.3	23.69±0.63	19(40.43)
PJI 组	24	68.25±1.08	59.63±1.89	162.8±2.1	22.82±0.35	13(54.17)
<i>P</i>		0.808	0.269	0.336	0.365	0.271

表 2 两组 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ESR(mm/h)	血清 CRP(mg/L)	关节液 CRP(mg/L)
无菌性松动组	47	24.34(11.50,38.00)	8.62(3.26,25.00)	4.43(2.23,6.00)
PJI 组	24	36.75(15.00,50.00)	19.71(11.20,32.20)	10.76(7.70,12.06)
<i>P</i>		0.015	<0.001	<0.001

2.3 各指标诊断 PJI 的效能分析 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 诊断 PJI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.668、0.894 及 0.967,关节液 CRP 诊断 PJI 的价值更高。各指标通过约登指数计算最佳截断值,当 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 的最佳截断值分别为 33.0 mm/h、11.5 mg/L 和 8.5 mg/L 时,诊断 PJI 的

灵敏度分别为 58.33%、89.83%和 70.83%,同时,特异度分别为 68.09%、63.83%和 97.87%。将血清 CRP 和关节液 CRP 进行联合诊断发现,诊断的特异度显著升高,可达 99.23%,诊断的准确性为 96.77%。见表 3、图 1。

表 3 ESR、血清和关节液 CRP 诊断 PJI 的效能分析

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确性(%)
ESR	0.668(0.526~0.810)	33.0 mm/h	58.33	68.09	64.78
血清 CRP	0.894(0.823~0.967)	11.5 mg/L	89.83	63.83	73.24
关节液 CRP	0.967(0.932~1.002)	8.5 mg/L	70.83	97.87	85.92
血清 CRP+关节液 CRP	—	—	67.87	99.23	96.77

注:—表示无数据。

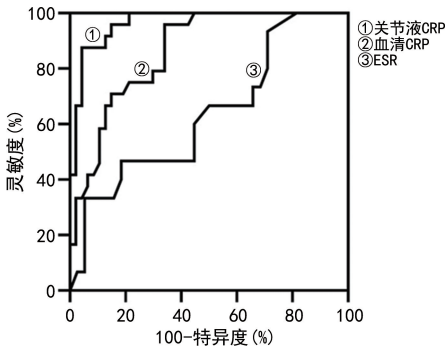


图 1 ESR、血清 CRP 和关节液 CRP 诊断 PJI 的 ROC 曲线

3 讨 论

关节置换术后 PJI 是导致手术失败、患者严重残疾、截肢和死亡风险增加的主要原因^[11]。要成功地根除感染,必须依靠准确的诊断和恰当的治疗。对于 PJI 的诊断,并不简单,所选择的诊断工具必须在灵敏度和特异度之间形成满意的互补关系^[12]。尽管高灵敏度可确保几乎没有被漏诊的患者,但这可能会导致没有感染的患者接受不必要的检查和二期翻修手术,而试图寻找既具备高灵敏度又拥有高特异度的某一项诊断工具是极为困难的^[13]。病原体入侵机体后引起的免疫反应会激活炎症级联反应,这也意味着可以通过检测机体炎症因子水平间接地诊断感染性疾病^[14]。机体各部位中炎症因子的分布是不同的,循环系统中炎症因子主要分布在血清中并循环于全身血管,这些炎症因子对于机体炎症性疾病,如无菌性炎症和病原体感染引起的反应是极为灵敏的,但这也导致血清中炎症因子对于感染性疾病判断的特异性不足^[1]。与血清不同的是,关节液流动性小且相对较为稳定,关节内免疫细胞的分泌以及循环系统通过渗透、沉积于关节液中的炎症因子能更好地反映局部炎症状态,在诊断局部感染方面具有更高的特异度^[15-16]。因此,通过灵敏度高的血清炎症因子和特异

度高的关节液炎症因子联合诊断的方法来提高关节置换术后 PJI 的诊断准确性值得深入探讨。

本研究采用血清 CRP 联合关节液 CRP 检测的方法提高诊断的 PJI 准确性。首先,笔者验证了关节液 CRP 在诊断 PJI 中的价值,发现 PJI 组患者关节液 CRP 的水平明显高于无菌性松动组($P<0.05$)。使用关节液 CRP 对 PJI 进行诊断,当其最佳截断值为 8.5 mg/L 时,诊断 PJI 的特异度高达 97.87%。这一结果介于 TETREAULT 等^[9](6.6 mg/L)以及 PARVIZI 等^[17](9.5 mg/L)发布的最佳截断值结果之间。同样,本研究血清 CRP 的最佳截断值为 11.5 mg/L,接近 PARVIZI 等^[17]报道的最佳截断值。ZAMANI 等^[18]指出,使用 ELISA 测定的关节液 CRP 水平可用于区分感染性关节炎和无菌性关节炎。因此,基于这些理论基础,学者们将关节液细胞因子应用于 PJI 的诊断,并对检测方法进行了不断地改进,最终取得了满意的结果。一项对 60 例膝关节置换术后翻修患者的研究发现,关节液 CRP 的多重 ELISA 检测比标准血清 CRP 检测可更准确地诊断 PJI^[19]。本研究发现,血清 CRP 诊断 PJI 的灵敏度为 89.83%,与一项有 4 934 例参与者的研究结果类似^[20]。然而,血清 CRP 显示出较低的特异度,如单独使用会造成更多的假阳性病例。原因可能是由于 CRP 作为一种由多种细胞分泌的因子,当机体受到炎症刺激时,均会出现不同程度升高^[21]。因此,利用血清 CRP 检测的高灵敏度和关节液 CRP 检测的高特异度是优化 PJI 诊断的有效途径。

本研究存在一定的局限性。首先,PJI 的诊断至今缺乏“金标准”。本研究采用 2013 年美国肌肉与骨骼感染协会对 PJI 的诊断标准进行诊断,不能完全排除无菌性松动组中可能存在 PJI 患者。其次,本研究为单中心研究,样本量较小,然而,这项初步研究显示

了有价值的结果,说明可以开展一项更大的多中心研究来验证血清 CRP 和关节炎 CRP 联合检测在 PJI 诊断中的有效性。再次,为了避免其他疾病对 CRP 水平的影响,本研究排除了炎症性疾病患者,这将限制本研究结论的应用范围。

综上所述,血清 CRP 和关节液 CRP 联合检测对 PJI 具有较高的诊断价值。在翻修手术之前,完成血清 CRP 和关节液 CRP 的检测对完善 PJI 的术前诊断是非常必要的。

参考文献

- [1] PUPAIBOOL J, FULNECKY E J, SWORDS R L, et al. Alpha-defensin-novel synovial fluid biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *Int Orthop*, 2016, 40(12):2447-2452.
- [2] DELANOIS R E, MISTRY J B, GWAM C U, et al. Current epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(9):2663-2668.
- [3] GWAM C U, MISTRY J B, MOHAMED N S, et al. Current epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States: national inpatient sample 2009 to 2013[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(7):2088-2092.
- [4] SHAHI A, PARVIZI J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *Efort Open Rev*, 2016, 1(7):275-278.
- [5] 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.
- [6] PARVIZI J, TAN T L, 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.
- [7] QIN L, LI F, GONG X, et al. Combined measurement of D-dimer and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing chronic periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(1):229-234.
- [8] GHANEM E, ANTOCI V, PULIDO L, et al. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty[J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13(6):e444-e449.
- [9] TETREAULT M W, WETTERS N G, MORIC M, et al. Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(12):3997-4003.
- [10] PARVIZI J, GEHRKE T. Definition of periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(7):1331.
- [11] NATSUHARA K M, SHELTON T J, MEEHAN J P, et al. Mortality during total hip periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(7):S337-S342.
- [12] BAUER T W, BEDAIR H, CREECH J D, et al. Hip and knee section, diagnosis, laboratory tests: proceedings of international consensus on orthopedic infections[J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(2):S351-S359.
- [13] DI BENEDETTO P, DI BENEDETTO E D, BUTTIRO-NI M M, et al. Two-stage revision after total knee arthroplasty[J]. *Acta Biomed*, 2017, 88(2):92-97.
- [14] VIRGA F, CAPPELLESSO F, STIJLEMANS B, et al. Macrophage miR-210 induction and metabolic reprogramming in response to pathogen interaction boost life-threatening inflammation[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(19):eabf0466.
- [15] QIN L, LI X, WANG J, et al. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests[J]. *Bone Joint Res*, 2020, 9(9):587-592.
- [16] WANG H, QIN L, WANG J, et al. Synovial fluid IL-1 β appears useful for the diagnosis of chronic periprosthetic joint infection[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):144.
- [17] PARVIZI J, MCKENZIE J C, CASHMAN J P. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein[J]. *J Arthroplasty*, 2012, 27(8):12-16.
- [18] ZAMANI B, JAMALI R, EHTERAM H. Synovial fluid adenosine deaminase and high-sensitivity C-reactive protein activity in differentiating monoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(1):183-188.
- [19] PARVIZI J, JACOVIDES C, ADELI B, et al. Mark B. Coventry award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(1):54-60.
- [20] PAZIUK T, RONDON A J, 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.
- [21] AKGÜN D, MÜLLER M, PERKA C, et al. The serum level of C-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100(11):1482-1486.