

本文引用:李向平,胡森,李勇军.血清D-二聚体和炎症指标单独及联合检测对髌、膝关节置换术后假体周围感染的诊断价值[J].新乡医学院学报,2021,38(4):337-340. DOI:10.7683/xyxyxb.2021.04.008.

【临床研究】

## 血清D-二聚体和炎症指标单独及联合检测对髌、膝关节置换术后假体周围感染的诊断价值

李向平<sup>1</sup>, 胡森<sup>2</sup>, 李勇军<sup>1</sup>

[1.河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)检验科,河南 郑州 450000;2.新乡医学院三全学院医学检验学院,河南 新乡 453003]

**摘要:** **目的** 探讨血清D-二聚体和炎症指标单独及联合检测对髌、膝关节置换术后假体周围感染(PJI)的诊断价值。**方法** 选择2018年1月至2020年6月河南省洛阳正骨医院行髌、膝关节置换术的124例患者为研究对象。根据初次人工膝、髌关节置换术后是否发生PJI或无菌性松动将患者分为无症状组( $n=45$ )、无菌松动组( $n=42$ )和PJI组( $n=37$ )。比较3组患者术前1d外周静脉血中D-二聚体、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞(WBC)水平。采用受试者工作特征曲线评估D-二聚体、ESR、CRP单独及联合检测对髌、膝关节置换术后PJI的诊断价值。**结果** 无症状组与无菌松动组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR和CRP水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PJI组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR和CRP水平均显著高于无症状组和无菌松动组( $P<0.05$ )。3组患者外周静脉血中PCT、WBC水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。以D-二聚体 $>1.08\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ESR $>21\text{ mm}\cdot\text{h}^{-1}$ 、CRP $>8.7\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为阳性判定标准,D-二聚体+ESR、D-二聚体+CRP、CRP+ESR和D-二聚体+ESR+CRP联合诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度显著高于D-二聚体、ESR、CRP( $P<0.05$ );D-二聚体+ESR+CRP联合诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度显著高于D-二聚体+ESR( $P<0.05$ )。**结论** 血清D-二聚体、CRP和ESR联合检测对髌、膝关节置换术后PJI的诊断价值较高。

**关键词:** 假体周围感染;D-二聚体;红细胞沉降率;C-反应蛋白;降钙素原;白细胞

**中图分类号:** R318,R68 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)04-0337-04

## Diagnostic value of serum D-dimer and inflammatory indexes alone and combined detection for periprosthetic joint infection after hip and knee joint replacement

LI Xiangping<sup>1</sup>, HU Miao<sup>2</sup>, LI Yongjun<sup>1</sup>

[1. Department of Laboratory Medicine, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Zhengzhou 450000, Henan Province, China; 2. School of Laboratory, Sanquan College of Xinxiang Medical University, Xingxiang 453003, Henan Province, China]

**Abstract:** **Objective** To investigate the diagnostic value of D-dimer and inflammatory indicators alone and combined detection for periprosthetic joint infection (PJI) after hip and knee joint replacement. **Methods** A total of 124 patients who underwent hip and knee joint replacement in Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province from January 2018 to June 2020 were selected as research objects. All patients were divided into asymptomatic group ( $n=45$ ), aseptic loosening group ( $n=42$ ) and PJI group ( $n=37$ ) according to whether PJI or aseptic loosening occurred after the initial artificial knee and hip joint replacement. The D-dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and white blood cell (WBC) levels in peripheral venous blood of patients were compared among the three groups one day before surgery. The diagnostic value of D-dimer, ESR, CRP alone and combined detection for PJI after knee and hip arthroplasty were evaluated by the receiver operating characteristic curve. **Results** There was no significant difference in the levels of D-dimer, ESR and CRP in peripheral venous blood of patients between the asymptomatic group and the aseptic loosening group ( $P>0.05$ ). The levels of D-dimer, ESR, and CRP in peripheral venous blood of patients in PJI group were significantly higher than those in asymptomatic group and aseptic loosening group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the

DOI:10.7683/xyxyxb.2021.04.008

收稿日期:2020-10-19

基金项目:2020年河南省科技攻关计划项目(编号:202102310362);2020年河南省中医药科学研究专项课题(编号:20-21ZY2237)。

作者简介:李向平(1982-),女,河南汝州人,硕士,中级检验师,研究方向:临床检验诊断学研究。

通信作者:李勇军(1974-),男,河南洛阳人,硕士,副主任检验技师,研究方向:临床检验诊断学研究;E-mail:13939925109@139.com。

levels of PCT and WBC in peripheral venous blood of patients among the three groups ( $P > 0.05$ ). D-dimer  $> 1.08 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , ESR  $> 21 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ , CRP  $> 8.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  was used as the positive criterion, the specificity of the combined detected of D-dimer + ESR, D-dimer + CRP, CRP + ESR and D-dimer + ESR + CRP were significantly higher than those of the separate detection of D-dimer, ESR, CRP in the diagnosis of PJI after hip and knee arthroplasty ( $P < 0.05$ ); the specificity of the combined detected of D-dimer + ESR + CRP was significantly higher than that of D-dimer + ESR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of D-dimer, CRP and ESR is of higher value in the diagnosis of PJI after hip and knee joint replacement.

**Key words:** periprosthetic joint infection; D-dimer; erythrocyte sedimentation rate; C-reactive protein; procalcitonin; leukocyte

人工关节感染又称假体周围感染(periprosthetic joint infection, PJI),是指关节假体及邻近组织的感染<sup>[1]</sup>。目前,PJI仍是全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)和全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)最具挑战性和破坏性的并发症之一<sup>[2]</sup>,其在初次THA后发病率为0.3%~2.9%,在初次TKA后发病率为0.9%~2.0%<sup>[3-4]</sup>。因此,早期准确诊断PJI具有重要意义。本研究旨在探讨血浆D-二聚体和炎症指标单独及联合应用对髋、膝关节置换术后PJI的诊断价值,以期对PJI的临床诊断提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2018年1月至2020年6月河南省洛阳正骨医院行髋、膝关节置换术的124例患者为研究对象。病例纳入标准:(1)行全膝或全髋关节置换术;(2)术后随访时间为1a以上;(3)临床病历资料完整者。排除标准:(1)创伤、风湿类疾病、肿瘤等需行人工关节置换者;(2)合并其他部位感染者。根据初次人工髋、膝关节置换术后是否发生PJI或无菌性松动将患者分为无症状组( $n = 45$ )、无菌松动组( $n = 42$ )和PJI组( $n = 37$ )。无菌松动组患者诊断标准<sup>[5]</sup>:(1)人工关节置换术后假体无菌性松动,关节功能障碍和局部疼痛进行性加重,且疼痛程度与负重有着密切关系;(2)松动的假体周围存在直径 $> 2 \text{ mm}$ 的透亮带。以美国肌肉与骨骼感染协会对PJI的定义为PJI组患者的诊断标准,并以此作为金标准<sup>[6]</sup>。无症状组患者是指初次人工髋、膝关节置换术后随访1a以上假体未出现松动或感染。无症状组:男18例,女27例;年龄40~79( $63.53 \pm 8.31$ )岁。无菌松动组:男19例,女23例;年龄37~85( $64.67 \pm 9.91$ )岁。PJI组:男17例,女20例;年龄37~83( $64.86 \pm 10.55$ )岁。3组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究获得医院医学伦理

委员会审批通过,患者及家属均签署知情同意书。

**1.2 检测指标** 术前1d采集所有患者清晨空腹外周静脉血并检测D-二聚体、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞(white blood cell, WBC)水平。D-二聚体水平检测使用Stago Compact Max全自动血凝分析仪及配套试剂盒(天津斯塔高诊断技术有限公司);ESR水平检测使用Vital Monitor-100全自动血沉仪(意大利Vital Diagnostincs公司);CRP水平检测使用Sysmex AU5800全自动生物化学分析仪及配套试剂盒(西班牙Biosystems公司);PCT水平检测使用罗氏COBAS e601电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒(上海罗氏诊断产品有限公司);WBC水平检测使用Sysmex XE-5000全自动血液分析仪及配套试剂盒(无锡希森美康生物科技有限公司)。所有操作均严格按照仪器及试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 23.0软件进行数据统计与分析。呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用配对 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估D-二聚体、ESR、CRP单独及联合检测对PJI的诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR、CRP、PCT和WBC水平比较** 无症状组和无菌松动组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR和CRP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PJI组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR、CRP水平均显著高于无症状组和无菌松动组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3组患者外周静脉血中PCT、WBC水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 3组患者外周静脉血中D-二聚体、ESR、CRP、PCT和WBC水平的比较

组别	n	D-二聚体/(mg · L <sup>-1</sup> )	ESR/(mm · h <sup>-1</sup> )	CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	PCT/(mg · L <sup>-1</sup> )	WBC/( × 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> )
无症状组	45	0.56 ± 0.32	17.13 ± 9.00	5.87 ± 3.82	0.05 ± 0.02	6.06 ± 2.04
无菌松动组	42	0.69 ± 0.30	18.33 ± 8.51	6.14 ± 3.26	0.04 ± 0.01	5.78 ± 1.20
PJI组	37	1.84 ± 0.76 <sup>ab</sup>	47.32 ± 16.02 <sup>ab</sup>	43.80 ± 14.81 <sup>ab</sup>	0.05 ± 0.02	6.31 ± 1.99

注:与无症状组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与无菌松动组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.2 血清D-二聚体、ESR、CRP对髌、膝关节置换术后PJI的诊断效能

外周静脉血中D-二聚体、ESR、CRP诊断髌、膝关节置换术后PJI的ROC曲线见图1。D-二聚体水平诊断髌、膝关节置换术后PJI的ROC曲线下面积(areaundercurve, AUC)为0.732(95%置信区间:0.620 ~ 0.844),截断值为1.08 mg · L<sup>-1</sup>;ESR水平诊断髌、膝关节置换术后PJI的AUC为0.848(95%置信区间:0.762 ~ 0.935),截断值为21 mm · h<sup>-1</sup>;CRP水平诊断髌、膝关节置换术后PJI的AUC为0.889(95%置信区间:0.762 ~ 0.935),截断值为8.7 mg · L<sup>-1</sup>。

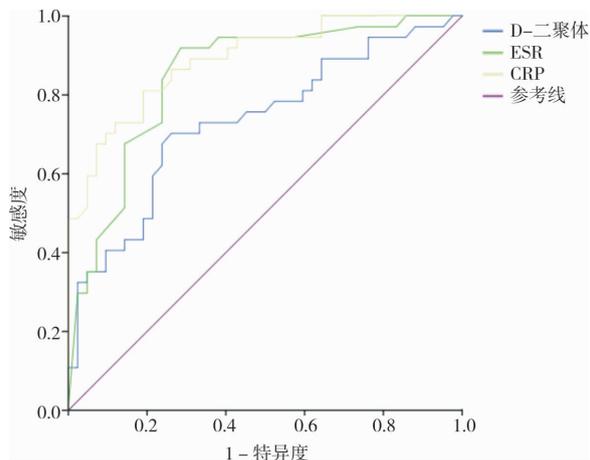


图1 外周静脉血中D-二聚体、ESR、CRP诊断髌、膝关节置换术后PJI的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of D-dimer, ESR, CRP in peripheral venous blood for diagnosis of PJI after hip and knee arthroplasty

## 2.3 血清D-二聚体、ESR、CRP单独及联合检测对髌、膝关节置换术后PJI的诊断效能

结果见表2。以D-二聚体 $> 1.08 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ESR $> 21 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$ 、CRP $> 8.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为阳性判定标准。D-二聚体、ESR、CRP单独及联合诊断髌、膝关节置换术后PJI的灵敏度比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。D-二聚体、ESR、CRP单独诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。D-二聚体 + CRP、CRP + ESR、D-二聚体 + ESR + CRP联合诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。D-二聚体 + ESR、D-二聚体 + CRP、CRP + ESR和D-二聚体 + ESR + CRP联合诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度显著高于D-二聚体、ESR、CRP单独诊断,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。D-二聚体 + ESR + CRP联合

诊断髌、膝关节置换术后PJI的特异度显著高于D-二聚体 + ESR,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 表2 血清D-二聚体、ESR、CRP单独及联合检测时对髌、膝关节置换术后PJI的诊断效能

Tab.2 Diagnostic efficacy of D-dimer, ESR and CRP alone and combined detection for PJI after hip and knee arthroplasty

检测指标	n	灵敏度/%	特异度/%
D-二聚体	124	75.67	73.80
ESR	124	83.78	76.19
CRP	124	81.08	80.95
D-二聚体 + ESR	124	72.97	85.71 <sup>a</sup>
D-二聚体 + CRP	124	72.97	90.47 <sup>a</sup>
CRP + ESR	124	75.67	88.10 <sup>a</sup>
D-二聚体 + ESR + CRP	124	70.27	92.86 <sup>ab</sup>

注:与D-二聚体、ESR、CRP比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与D-二聚体 + ESR比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

PJI是人工关节置换术成功与否的重要影响因素<sup>[7]</sup>。PJI患者可表现为持续的关节置换部位窦道形成;置换部位持续引流;置换部位急性发作疼痛;置换后的持续慢性疼痛;关节置换术后无明显症状,间歇一定时间后出现关节置换部位疼痛。患者的临床表现差异较大给PJI的诊断带来困难,因此,获得准确和及时的PJI诊断指标至关重要。

关节周围组织及关节液细菌培养对PJI的诊断具有重要的价值,培养阳性可以诊断为PJI,但培养阴性不能排除PJI。此外,皮肤正常菌群如凝固酶阴性葡萄球菌、丙酸杆菌等会干扰对PJI的诊断<sup>[8]</sup>。因此,除了细菌培养外,国内外学者通过对炎症指标的研究,寻找PJI的炎症指标变化规律,以期对临床PJI的诊断提供依据。

目前尚未发现能够单独、准确诊断PJI的检测指标。CRP和ESR在PJI诊断中应用最广泛,肌肉与骨骼感染协会将CRP和ESR作为PJI诊断的次要标准。虽然PJI患者的CRP、ESR水平升高,但CRP、ESR水平升高也可发生在其他炎症反应中,此外,CRP水平也可能因先前使用抗生素而降低<sup>[9]</sup>。CRP和ESR对PJI诊断的截断值、灵敏度和特异度在不同的研究中也不尽相同<sup>[10]</sup>,CRP的灵敏度和特异度分别为74% ~ 94%和20% ~ 100%,ESR的灵敏度和特异度分别为42% ~ 94%和33% ~ 87%;此外,如果ESR或CRP阳性被认为是感染的阈值,则诊断PJI的灵敏度可提高到97%,但特异度低至

23%, 这些因素使临床医生对 ESR 和 CRP 诊断 PJI 的满意度不高。近年来, 研究者也在关注一些新的血清学指标, 如肿瘤坏死因子、细胞间黏附分子-1、脂多糖结合蛋白、中性粒细胞表面标志物 CD64、 $\alpha$ -防御素等, 有研究显示, 有些指标在 PJI 诊断中的具有一定优势<sup>[10-12]</sup>, 但尚缺乏大量临床数据支持, 且这些指标的检测目前在临床上应用较少。

D-二聚体主要作为检测静脉血栓栓塞症的筛选试验指标。近年来, 血清 D-二聚体水平在预测败血症和细菌感染方面的作用备受关注<sup>[13]</sup>。WANG 等<sup>[14]</sup>研究发现, 感染性骨不连患者的血清 D-二聚体水平显著高于无菌性骨不连患者; NADERPOUR 等<sup>[15]</sup>研究发现, D-二聚体水平在败血症患者发病期间显著升高, 且 D-二聚体已被用作脓毒症严重程度的标志物。国内外也有学者将 D-二聚体与 PJI 联系起来, 分析 D-二聚体在 PJI 中的诊断价值。SHAHI 等<sup>[16]</sup>研究发现, PJI 患者的 D-二聚体水平中位数 1 110(243 ~ 8 487)  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  明显高于无菌性松动患者的 299(106 ~ 2 571)  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血浆 D-二聚体水平为 850  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  是诊断 PJI 的最佳阈值, 其灵敏度为 89%, 特异度为 93%, 优于 ESR 和 CRP。而 HUANG 等<sup>[17]</sup>以 D-二聚体  $> 0.85 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  作为诊断 PJI 的最佳阈值时, 其灵敏度和特异度与 CRP 和 ESR 比较差异无统计学意义。因此, D-二聚体水平是否对于 PJI 的诊断具有价值尚无定论。本研究结果显示, 3 组患者外周静脉血中 PCT、WBC 水平比较差异无统计学意义; PJI 组患者外周静脉血中 D-二聚体、ESR、CRP 水平均显著高于无症状组和无菌松动组, 这与 SHAHI 等<sup>[16]</sup>结论一致。国内外关于血浆 D-二聚体与 CRP、ESR 两两联合和 3 项联合对 PJI 的诊断价值报道较少, 本研究对此进行了评价。本研究结果显示, D-二聚体、ESR、CRP 单独诊断髋、膝关节置换术后 PJI 的灵敏度和特异度比较差异均无统计学意义, 这与 HUANG 等<sup>[18]</sup>研究结论一致。本研究结果显示, D-二聚体 + ESR、D-二聚体 + CRP、ESR + CRP 和 3 项联合诊断髋、膝关节置换术后 PJI 的特异度显著高于 D-二聚体、ESR、CRP 单独检测; 3 项联合检测诊断髋、膝关节置换术后 PJI 的特异度显著高于 D-二聚体 + ESR 联合检测, 但与 D-二聚体 + CRP、CRP + ESR 诊断髋、膝关节置换术后 PJI 的特异度比较差异无统计学意义, 提示 D-二聚体和 CRP、ESR 联合检测对髋、膝关节置换术后 PJI 的诊断价值较高。

综上所述, 髋、膝关节置换术后 PJI 患者外周静脉血中的 D-二聚体水平显著升高, 但 D-二聚体单独检测对于 PJI 的诊断价值不高; D-二聚体和 CRP、ESR 联合检测对髋、膝关节置换术后 PJI 的诊断价值较高。本研究的不足之处为样本数较少, 未来可利用更多临床数据进行更深入的研究, 以获得更全面、科学的结论。

## 参考文献:

- [1] TANDE A J, PATEL R. Prosthetic joint infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(2): 302-345.
- [2] 李昂. 人工关节置换术后假体周围感染的病原学及药敏分析[D]. 新乡: 新乡医学院, 2019.
- [3] BROWN T S, PETIS S M, OSMON D R, et al. Periprosthetic joint infection with fungal pathogens[J]. *J Arthroplasty*, 2018, 33(8): 2605-2612.
- [4] KUZYK P R, DHOTAR H S, STERNHEIM A, et al. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: techniques, controversies, and outcomes[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2014, 22(3): 153-164.
- [5] 梁鹏, 牛舜. 人工关节置换术后假体无菌性松动的早期诊断[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2019, 13(1): 99-104. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2019.01.018.
- [6] PARVIZI J, ZMISTOWSKI B, BERBARI E F, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(11): 2992-2994.
- [7] PARVIZI J, SHOHAT N, GEHRK E T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines[J]. *Bone Joint J*, 2017, 99-B(4 Supple B): 3-10.
- [8] TAN T L, KHEIR M M, SHOHAT N, et al. Culture-negative periprosthetic joint infection: an update on what to expect[J]. *JB JS Open Access*, 2018, 3(3): e0060.
- [9] VAISHYA R, SARDANA R, BUTTA H, et al. Laboratory diagnosis of prosthetic joint infections: current concepts and present status[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(3): 560-565.
- [10] SALEH A, GEORGE J, FAOUR M, et al. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections[J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7(1): 85-93.
- [11] ALVAND A, REZAPOOR M, PARVIZI J. The role of biomarkers for the diagnosis of implant-related infections in orthopaedics and trauma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 971: 69-79.
- [12] FRIEDRICH M J, RANDAU T M, WIMMER M D, et al. Lipopolysaccharide-binding protein: a valuable biomarker in the differentiation between periprosthetic jointinfection and aseptic loosening[J]. *Int Orthop*, 2014, 38(10): 2201-2207.
- [13] SCHWAMEIS M, STEINER M M, SCHOERGENHOFER C, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: a prospective controlled cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(10): 782-786.
- [14] WANG Z, ZHENG C, WEN S, et al. Usefulness of serum D-dimer for preoperative diagnosis of infected nonunion after open reduction and internal fixation[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 1827-1831.
- [15] NADERPOUR Z, MOMENI M, VAHIDI E, et al. Procalcitonin and D-dimer for predicting 28-day-mortality rate and sepsis severity based on sofa score; a cross-sectional study[J]. *Bull Emerg Trauma*, 2019, 7(4): 361-365.
- [16] SHAHI A, KHEIR M M, TARABICHI M, et al. Serum D-dimer test is promising for the diagnosis of periprosthetic joint infection and timing of reimplantation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(17): 1419-1427.
- [17] HUANG J, ZHANG Y, WANG Z, et al. The serum level of D-Dimer is not suitable for distinguishing between prosthetic joint infection and aseptic loosening[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 407.