

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.44.020 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]  
谢强, 雷光华. 血液炎性标志物用于关节假体感染诊断的研究与应用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(44):8271-8278.

## 血液炎性标志物用于关节假体感染诊断的研究与应用★

谢强, 雷光华

**文章亮点:** 文章讨论并总结人工关节置换后假体感染的相关血液炎性标志物诊断方法, 发现白细胞介素 6 血清水平对于诊断关节假体感染具有最高的准确性, 但在临床工作中白细胞介素 6 的常规检查受条件限制。

**关键词:** 关节置换; 感染; 白细胞介素 6; 全髋关节置换; 诊断; 实验室检查; 细菌生物膜; 组织工程

### 摘要

**背景:** 人工关节置换作为一种成熟的治疗方法现已在国内外广泛应用, 关节假体感染是人工关节置换后严重的并发症之一, 感染后将给患者带来严重后果。目前, 对假体感染的诊断还没有一项临床或实验室检查在灵敏度、特异度和精确度上达到令人满意的程度。

**目的:** 讨论并总结人工关节置换后假体感染的相关血液炎性标志物诊断方法。

**方法:** 由第一作者用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 2002 至 2012 年)和 PubMed(2002 至 2012 年)数据库, 检索词分别为“关节置换、假体感染、诊断、实验室检查”和“joint replacement prosthesis infection, diagnosis, laboratory tests”。从寻找关节置换后假体感染的临床表现及相关诊断方法上进行相关介绍及总结。共检索到 153 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 共纳入 30 篇文章。

**结果与结论:** 白细胞介素 6 血清水平对于诊断关节假体感染准确性最高, 之后依次是 C-反应蛋白, 红细胞沉降率, 白细胞计数。然而, 常规检查白细胞介素 6 条件还是有限, 进一步评估白细胞介素 6 和其他细胞因子在不同的患者身上诊断关节假体感染的准确性还需要更深入的研究。

中南大学湘雅医学院骨外科系, 湖南省长沙市 410008

谢强★, 男, 1986 年生, 河北省承德市人, 蒙古族, 中南大学湘雅医院在读硕士, 主要从事骨关节退变的发病机制及治疗方面的研究。  
554398579@qq.com

通讯作者: 雷光华, 博士、教授、主任医师、博士生导师。中南大学湘雅医学院骨外科系, 湖南省长沙市 410008  
lgh9640@sina.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 2095-4344(2012)44-08271-08

收稿日期: 2012-07-11  
修回日期: 2012-07-17  
(20120526002/WJ·C)

## Blood inflammatory markers for the diagnosis of joint prosthesis infection

Xie Qiang, Lei Guang-hua

### Abstract

**BACKGROUND:** Artificial joint replacement as a proven treatment method is now widely used at home and abroad, and the joint prosthesis infection is one of the serious complications of artificial joint replacement surgery. Once the infection occurred, patients will have serious consequences. At present, there is no clinical or laboratory tests that people is satisfied at the sensitivity, specificity and accuracy.

**OBJECTIVE:** To discuss and summarize the blood inflammatory markers diagnostic methods of prosthesis infection after artificial joint replacement.

**METHODS:** First author searched the literature from CNKI database (2002/2012) and PubMed database (2002/2012) with the key words of “joint replacement, prosthesis infection, diagnosis, laboratory tests” in Chinese or English. The introduction and summary literatures that related to clinical manifestation and diagnosis of prosthesis infection after joint replacement were searched. A total of 153 literatures were screened out, and 30 literatures were included according to the inclusion and exclusion criteria.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The results showed that serum interleukin-6 levels have the highest accuracy for the diagnosis of joint prosthesis infection, followed by C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count. However, the routine examination of interleukin-6 is limited, to further assess the accuracy of interleukin-6 and other cytokines for the diagnosis of joint prosthesis infection in different patients also need more in-depth research.

Xie Q, Lei GH. Blood inflammatory markers for the diagnosis of joint prosthesis infection. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(44): 8271-8278.

Department  
Orthopedic Surgery,  
Xiangya School of  
Medicine, Central  
South University,  
Changsha 410008,  
Hunan Province,  
China

Xie Qiang★,  
Studying for master's  
degree, Department  
Orthopedic Surgery,  
Xiangya School of  
Medicine, Central  
South University,  
Changsha 410008,  
Hunan Province,  
China  
554398579@qq.com

Corresponding  
author: Lei  
Guang-hua, Doctor,  
Professor, Chief  
physician, Doctoral  
supervisor,  
Department  
Orthopedic Surgery,  
Xiangya School of  
Medicine, Central  
South University,  
Changsha 410008,  
Hunan Province,  
China  
lgh9640@sina.com

Received: 2012-07-11  
Accepted: 2012-07-17

## 0 引言

人工关节置换作为一种成熟的治疗方法现已在国内外广泛应用,可帮助患者有效减轻关节痛苦,重建关节功能。然而,近10%的关节置换患者均可出现与假体相关的并发症。而其中置换后感染就是一种灾难性的并发症,目前,随着围手术期采用各项预防措施(包括严格的无菌技术及预防性应用抗菌药物)以及严格掌握适应证与禁忌证,全髋关节置换后假体感染发生率大幅度下降。

初次全髋关节置换感染的发生率仅为1%~2%,全髋关节置换翻修后为5%<sup>[1]</sup>。但这些感染的发生率也许被低估了,因为很多认为是无菌性假体松动的病例也许是没有被公认感染<sup>[2-4]</sup>。为了更准确地表示感染的发生率,应该用感染年发生率而不应该用置换后感染率来说明。包括对膝关节和髋关节的假体研究结果表明,置换后2年假体感染的发生率是0.59%,而随后8年感染发生率为0.23%,一旦发生感染,最终导致置换失败<sup>[5]</sup>,有的被迫移除假体,甚至截肢,给患者精神上和经济上造成巨大的负担。然而由于生物被膜的形成及抗生素的滥用,其临床诊断率一直难以提高。除了置换后3个月内发生的急性感染有较典型的感染表现外,大多数人关节感染都病情进展缓慢、隐匿。

诊断关节置换后感染目前尚无特异性强、敏感性高的方法,须综合临床资料分析。如果患者在关节置换后一直存在疼痛或短期内出现疼痛,应首先考虑关节感染,目前主要检查血沉和C-反应蛋白。若患者短期内假体即松动(2~4年内),也应高度怀疑感染。

慢性感染患者体温、血象一般正常,应检查血沉和急性红蛋白并结合影像学检查及临床症状进行初步筛选,综合临床症状、体征、及相关检查做出诊断。目前,还没有一项临床或实验室检查在灵敏度、特异度和精确度上达到令人满意的程度。

感染的症状和体征例如发热,寒战和周围血白细胞升高在关节假体感染的患者经

常缺失。更特殊的体征比如窦道也不会都出现。所以,对于关节置换后的感染的患者能够提供一个准确的早期诊断,具有重要的意义。

目前对于置换后假体感染的诊断包括实验室检查、组织病理学检查、微生物学检查和影像学检查等,但能够早期及时准确的诊断关节假体感染,目前只有实验室检查可能实现,其中白细胞计数及分类、红细胞沉降率和C-反应蛋白是常用的提示感染的血清学检查项目,但在诊断的灵敏性及特异性相对较差<sup>[6]</sup>。

关节置换患者由于创伤、疼痛、失血、感染等因素刺激,可产生一系列炎性递质,包括白细胞介素2,白细胞介素6和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等,其过度释放可导致炎症反应,造成并发症(如出血、感染和血管栓塞等)。白细胞介素6不仅在宿主防御机制中起重要作用,同时还可以反映创伤致机体损伤的严重程度,在诱导肝脏产生急性期反应蛋白中具有重要作用<sup>[6-8]</sup>,白细胞介素6可能成为另一个用于诊断关节假体感染的标准。

鉴于此,文章讨论并总结人工关节置换后假体感染的相关血液炎性标志物诊断方法的研究进展。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料来源

检索人: 第一作者。

检索数据库及年限: 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI: 2002至2012年)和pubmed(2002至2012年)数据库。

检索词: 中英文检索词分别为“关节置换、假体感染、诊断、实验室检查”和“joint replacement prosthesis infection, diagnosis, laboratory tests”,语言分别设定为中文和英文。

### 1.2 入选标准 具体标准如下:

(1)具有针对性,主要针对诊断关节置换后假体感染的诊断方法相关介绍,其内容全面,包含各种有可能对诊断感染有帮助的临床检验方法。

(2)观点明确, 主要分析假体感染的诊断方法的敏感性及准确性类文章, 特别是对操作方法简单实用而且敏感性及准确性较好的诊断方式进行了具体介绍。

(3)内容新颖, 对假体感染诊断提供新的诊断指标并具有相对先进性, 能够为今后诊断关节置换后假体感染提供新的思路。

**1.3 文献质量评估** 共检索到 153 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 共纳入 30 篇文章<sup>[1-30]</sup>, 纳入文章都是围绕关节置换后假体感染的诊断方法为主要内容。

**1.4 数据的提取** 研究内容由 2 人独立提取并通过讨论解决分歧, 信息记录主要是总结假体感染诊断的新思路。

## 2 文献证据综合提炼

**2.1 纳入资料基本概况** 纳入的文献具体介绍了包括血液炎性标志物水平用于关节假体感染诊断的研究背景<sup>[1-7]</sup>, 关节假体感染的定义<sup>[8-13]</sup>, 假体感染机制及相关危险因素<sup>[14-20]</sup>, 关节假体置换后临床表现及诊断<sup>[21-24]</sup>, 血液炎性标志物的灵敏度和特异度分析<sup>[25-30]</sup>, 以此为依据对关节置换后集体感染的新的诊断方法及前景展望进行了归纳和总结。具体见图 1。

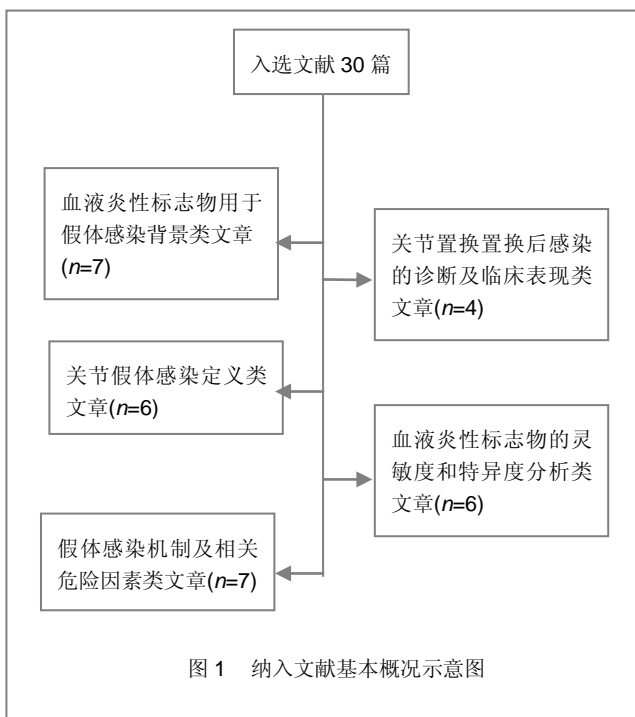


图 1 纳入文献基本概况示意图

## 2.2 纳入资料的研究结果特征

**2.2.1 关节假体感染的定义** 目前, 对于确定关节假

体感染, 大部分是通过传统的微生物培养技术, 对假体周围的组织或液体进行培养获得一种或多种微生物来作为假体感染的金标准并和其他的诊断性试验进行比较。然而, 微生物并非一直来自于感染的假体周围组织或液体中, 有时假体周围组织样本培养结果阳性并不能代表其具有感染的临床意义<sup>[9-11]</sup>。因为在组织获取、转运、实验室操作过程中有可能受到污染。除微生物培养外, 其他诊断试验也被辅助用于关节假体的感染的诊断, 比如说血液实验室检查, 影像学检查, 核医学检查等。然而, 所有的诊断试验都存在局限性, 通过计算敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值来进行相互比较<sup>[12-14]</sup>。由于局限性, 大部分临床医生都通联合几种诊断试验来确定或排除关节假体感染。

**2.2.2 假体感染机制及相关危险因素** 置换前预防性应用抗生素和应用层流过滤手术室已经使假体感染发生率大幅度下降。这些感染的发生率也许被低估了, 因为很多认为是无菌性假体松动的病例也许是没有被医生认识的感染, 翻修时感染率被认为比初次置换时高。

为了更准确地表示感染的发生率, 应该用感染年发生率而不应该用置换后感染率来说明。假体感染的危险因素主要包括置换部位先前有过置换史、类风湿关节炎、口服免疫抑制剂、糖尿病、营养不良、肥胖、牛皮癣、长期留置导尿、年龄过大和置换部位的感染及艾滋病等。先前有过关节置换史是独立危险因素<sup>[16-17]</sup>。

菌血症是血源性假体感染的危险因素。根据假体置换后感染出现的时间分为急性、亚急性和慢性感染<sup>[18]</sup>。急性感染是指在置换后 3 个月内出现感染征兆和临床症状。亚急性感染是指置换后 3 个月到 2 年出现感染征兆和临床症状。慢性感染是指置换后 2 年以上出现临床症状。

微生物一般通过 3 条途径引起假体感染: ①定居于假体, 置换后直接种植。②或者在菌血症通过血源性播散到达假体。③或者邻近部位感染灶直接接触种植。

急性和亚急性感染通常是假体植入过程中接触细菌而感染, 而慢性感染大多通过血源性播散传播。其中细菌生物膜是假体感染反复发作和难以控制的主要原因。细菌生物膜是一种包裹于细胞外多聚物基质中(主要是多聚糖)的微生物细胞菌落。通过激光聚焦显微镜观察, 细菌包裹于其自身分泌的多聚糖基质

中, 形成高度有组织的非均质性结构。

在生物膜内不同结构和功能的细菌能够形成复杂的聚合体, 就像多细胞生物一样。生物膜上细菌对抗生素的灵敏度低于浮游状态下细菌灵敏度的 10-1 000 倍。

细菌生物膜通过多种途径来对抗抗生素的作用。①生物膜内细菌分泌的胞外多聚物被膜所形成的屏障, 阻止了抗生素的穿入和渗透<sup>[19]</sup>。②细菌生物膜中的部分细胞, 由于受到营养供给的限制, 处于缓慢生长或饥饿状态, 这种状态的细胞对大多数抗生素不敏感, 具有高度耐受能力。③细菌生物膜表现出的抗药性可能是生物膜内某些细菌在特定的环境中获得了一种与浮游细菌不同的具有保护作用的生物膜表型, 产生了包括抗药性在内的一系列生理功能改变, 某些基因表达产物对生物膜的抗药性可能起着关键作用<sup>[20-21]</sup>。

### 2.2.3 关节假体置换后临床表现及诊断

**临床表现:** 急性假体感染通常由污染的血液或表浅创口感染扩散至深部的假体周围, 置换后即可表现为持续性关节疼痛。患者可出现局部红斑、肿胀和创口反复排出脓性液体, 并可伴有全身性感染症状, 包括发热、寒战和出汗。

慢性感染主要表现为逐渐严重的功能障碍和置换后持续性疼痛, 通常在置换后几个月内出现。血源性感染可以在关节置换后早期或晚期发生, 患者有时在置换后功能恢复良好, 但数月或数年后突然出现疼痛和肿胀, 并伴有发热和寒战等全身表现<sup>[22]</sup>。对于置换后出现不明原因的患髋持续性疼痛, 甚至休息时或髋关节功能良好时也发生疼痛, 应高度怀疑发生感染的可能。

**诊断:** 目前, 对假体感染的诊断还没有一项临床或实验室检查在灵敏度、特异度和精确度上达到令人满意的程度, 所以只有综合临床表现、实验室检查、组织病理学检查、生物学和影像学检查结果才能够提供一个准确的诊断。

诊断关节置换置换后感染目前尚无特异性强、敏感性高的方法, 须综合临床资料分析。如果患者在关节置换后一直存在疼痛或短期内出现疼痛, 应首先考虑关节感染, 检查血沉和 C-反应蛋白。若患者短期内假体即松动(2-4 年内), 也应高度怀疑感染。

慢性感染患者体温、血象一般正常, 应检查血沉和急性红蛋白并结合影像学检查及临床症状进行

初步筛选, 综合临床症状、体征及相关检查做出诊断, 诊断标准为: ①开放的伤口或者窦道与关节相通; ②全身感染合并髋关节疼痛, 且关节液呈脓性; ③5 项辅助检查结果中至少符合 3 项: 血沉 > 30 mm/h; C-反应蛋白 >10 mg/L; 置换前关节穿刺至少 1 次阳性; 冰冻结果 >5 个多核白细胞/高倍视野; 书中培养 >1/3 的培养结果阳性。符合 3 大项中的 1 项即可诊断为感染。

**实验室检查:** 实验室检查是目前最快捷简便的用于初步诊断关节假体感染的有效方法。白细胞计数及分类、红细胞沉降率和 C-反应蛋白是常用的提示感染的血清学检查项目。血常规仅对于急性感染的诊断效能较好, 对于隐性感染缺乏敏感性。红细胞沉降率和 C-反应蛋白是感染的非特异性标志物在一些慢性炎症情况下也会升高<sup>[23-24]</sup>。

白细胞介素 6 不仅在宿主防御机制中起重要作用, 同时还可以反映或创伤致机体损伤的严重程度, 在诱导肝脏产生急性期反应蛋白中具有重要作用。研究中通常将其作为判断炎症反应严重程度的指标, 白细胞介素 6 可能成为另一个用于诊断关节假体感染标准。

**2.2.4 血液炎性标志物的灵敏度和特异度分析** 据报道对 78 例关节置换后的患者进行跟踪, 男 41 例, 女 37 例, 平均年龄 64 岁(19-90 岁), 有 57 例为置换后关节假体感染的患者, 对其进行实验室检查测定白细胞计数, 红细胞沉降率, 白细胞介素 6, C-反应蛋白, 并计算敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度(符合率)结果见表 1<sup>[25]</sup>。

表 1 血液炎性标志物在剪切水平、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确性的结果分析

Item	WBC	ESR	CRP	IL-6
Cut-off level	≤ 6.2	≤ 32	≤ 3.2	≤ 12.0
Sensitivity	0.7	0.81	0.95	0.95
Specificity	0.6	0.89	0.96	0.87
Positive predictive value	0.4	0.74	0.91	0.74
Negative predictive value	0.86	0.93	0.98	0.98
Accuracy	0.63	0.87	0.96	0.89

ESR: erythrocyte sedimentation rate; WBC: white blood-cell count; CRP: C-reactive protein serum level; IL-6: interleukin-6 serum level

结果发现 C-反应蛋白和白细胞介素 6 有最高的灵敏度(0.97) 白细胞介素 6 的特异度较 C-反应蛋白低(0.87 vs. 0.96)。

已有前瞻性个案对照试验对 58 例膝关节或髋关

节置换的患者进行再次置换, 主要因为是置换后的假体的感染17例(感染组)或植入假体的相关的问题的41例(非感染组), 对其测定白细胞计数, 红细胞沉降率, 白细胞介素6, C-反应蛋白血清水平并进行灵敏度, 特异度, 阳性预测值, 阴性预测值、符合率计算结果见表2<sup>[26]</sup>。

表2 血液炎性标志物在灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确性的结果分析

Item	ESR	WBC	CRP	IL-6
Sensitivity	1.00	0.47	0.94	1.00
Specificity	0.56	1.00	0.78	0.95
Positive predictive value	0.49	1.00	0.64	0.89
Negative predictive value	1.00	0.82	0.97	1.00
Accuracy(%)	69	84	83	97

ESR: erythrocyte sedimentation rate; WBC: white blood-cell count; CRP: C-reactive protein serum level; IL-6: interleukin-6 serum level

表2 结果分析感染组红细胞沉降率, 白细胞介素6, C-反应蛋白的血清水平明显高于非感染组的水平, 白细胞计数无明显变化, 白细胞介素6测得的5项指标的值均高于其他3项检查。

还有1篇 Meta-Analysis 对 MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science 和 Scopus 进行搜索从1950至2009年索引的到327篇依照选择标准: ①测试白细胞计数, 红细胞沉降率, 白细胞介素6, C-反应蛋白。②诊断为关节假体感染并计算炎性标志物的准确性, 获得符合标准的有41篇有30篇获得全文<sup>[27]</sup>。对其数据进行汇总重建四格表。对所得数据进行灵敏度、特异度、似然比, 诊断优势率、95%的可信区间及Q值进行计算的结果见表3。

表3 血液炎性标志物在灵敏度、特异度的结果分析

项目	灵敏度(可信区间)	特异度(可信区间)	Q(标准误)
ESR	75%(72%-77%)	70%(68%-72%)	0.75(0.02)
WBC	45%(41%-49%)	87%(85%-89%)	0.64(0.03)
CRP	88%(86%-90%)	74%(71%-76%)	0.81(0.03)
IL-6	97%(93%-99%)	91%(87%-94%)	0.93(0.12)

ESR: erythrocyte sedimentation rate; WBC: white blood-cell count; CRP: C-reactive protein serum level; IL-6: interleukin-6 serum level

疾病诊断试验的评价只是对其所使用的医疗实验进行的流行病学分析用某些指标对诊断实验的真实性、稳定性实用性及效益评价。

真实性是指诊断试验的所取得的结果和实际情

况的相符合的程度即效度的主要评价指标有灵敏度、特异度、符合率、似然比等。

可靠性是指相同条件下同一诊断试验对相同人群重复试验所获得相同结果的稳定性, 效益评价的指标有阳性预测值和阴性预测值的计算, 预测值是指在已知实验结果(阳性或阴性)的条件下, 表明有无疾病的概率, 说明试验结果阳性(或阴性)时有多少概率有病(或未发病)。

灵敏度、特异度及似然比的结果可以用评估患有疾病的可能性, 阳性似然比越高患有关节假体感染的可能就越高, 相反阴性似然比越高不患其的可能性越高。诊断优势率是和阳性似然比及阴性似然比有关的一个指标, 诊断优势率越高, 结果的准确性就越高。结果分析白细胞介素6和C-反应蛋白的诊断优势率明显高于红细胞沉降率和白细胞计数, 在用于区别假体感染和非感染上。白细胞介素6的诊断优势率最高其次是白细胞计数, 红细胞沉降率, C-反应蛋白。白细胞介素6的敏感度、特异度和Q值都明显高于其他3项<sup>[28]</sup>。

C-反应蛋白是肝脏对于炎症、感染异物等刺激产生的急性期反应蛋白, 在感染和组织损伤时血浆浓度快速急剧升高, 可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调控作用, 从而清除入侵人体的病原微生物和损伤, 坏死和, 凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。

C-反应蛋白的血清水平一般都在置换后两三天达到高峰, 大约置换后3周回到正常水平, 红细胞沉降率是指红细胞在一定条件下沉降的速度而言, 简称血沉。在健康人血沉数值波动于一个较狭窄范围内。红细胞沉降率在置换后5-7d达到高峰, 3-12个月缓慢降到置换前水平。

严重创伤或感染时, 体温升高外周血白细胞数增加, C-反应蛋白等急性时相反应蛋白增加, 机体的这些反应与肿瘤坏死因子 $\alpha$ , 白细胞介素6, 白细胞介素2等前炎症递质变化也有密切关系, 这些细胞因子是主要的内源性致热原, 也是C-反应蛋白等急性时相反应蛋白合成的强烈刺激剂。

白细胞介素6是由受刺激的单核细胞和巨噬细胞产生的, 它是一种多功能的细胞因子, 是机体免疫网络中重要的细胞因子。本身对细胞无直接损害作用能促进中性粒细胞的活化聚集是敏感反映机体炎症与组织损伤的严重程度的重要指标。白细胞介素6血清水平会在关节置换72h之内下降到正常水平而此

时红细胞沉降率, C-反应蛋白仍然在上升阶段, 所以在关节置换后早期阶段用白细胞介素 6 的血清水平诊断关节假体周围感染是很有可能的。由于测试白细胞介素 6 血清水平较昂贵, 在临床推广还有较大难度。

目前大部分专家推荐红细胞沉降率和 C-反应蛋白联合用于关节假体的感染<sup>[28-30]</sup>, 也有一些学者曾对肿瘤坏死因子  $\alpha$  和降钙素原等其他炎性因子进行相关对照分析, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  是参与炎症反应的重要递质, 可激活细胞因子级联反应进一步诱发白细胞介素 6, 白细胞介 8 等炎症介质释放。

严重创伤后患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  和白细胞介素 6 水平早期即有升高, 大部分患者 3 d 内达高峰或接近高峰随后逐渐降低, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  于 2 周后恢复正常, 而白细胞介素 6 增高持续至 3 周以上, 故其对感染灵敏的持久性上较差, 且其在灵敏度及特异度上并没有像 C-反应蛋白和白细胞介素 6 那样表现出明显的优越性。

降钙素原在病毒感染、肿瘤、自身免疫性疾病以及局部感染患者水平维持在正常范围内或者略有轻度增高, 其特异度较高, 但实验对象多为年轻人, 且只在 C-反应蛋白可靠性较差的类风湿类疾病表现出较高的特异度, 所表现出来的特异性也较局限<sup>[26]</sup>。

### 2.2.5 CNKI 数据库 1999 至 2012 年假体感染类文章

按发表时间排序如下:

作者	文题	期刊	发表时间
王悦妮等	人工关节假体感染的细菌培养	中国组织工程研究	2012-05-27
冒四平	1 026 例髋关节置换术抗生素使用情况调查分析	新疆医学	2012-05-25
薛俊强等	Zn-(2+)螯合剂 DTPA(二乙基三胺五乙酸)对人工关节假体感染后表皮葡萄球菌生物膜形成及相关基因表达的影响(英文)	现代生物医学进展	2012-05-10
刘冰等	关节置换术后假体感染的诊断与治疗研究进展	中华临床医师杂志(电子版)	2012-04-15
姬涛等	二期翻修治疗膝关节肿瘤型人工关节感染	中国修复重建外科杂志	2011-12-15
赵辉等	两种不同股骨假体旋转设计对全膝关节置换术后髌骨轨迹的影响	中华关节外科杂志(电子版)	2011-12-01
Sukeik 等	全膝关节置换术假体周围感染的处理(三)	中华关节外科杂志(电子版)	2011-12-01
尹治军等	全膝关节置换术后假体周围感染的诊断与治疗	中国矫形外科杂志	2011-11-05
郝立波等	粗隆延长截骨在膝关节假体感染治疗中应用的初步经验	中国矫形外科杂志	2011-08-05
王创利等	髋关节置换术后股骨假体周围骨折的治疗	实用骨科杂志	2011-07-25

按被引频次排序如下:

作者	文题	期刊	被引频次
李振宙等	全膝关节置换术后感染的预防和诊治	中华骨科杂志	30
吴宇黎等	人工关节假体感染动物模型的建立	中华骨科杂志	23
吴宇黎等	感染性人工关节生物膜中细胞外多粘质物质对抗生素的影响	中国矫形外科杂志	12
吴宇黎等	大剂量灌注冲洗对感染性假体表面生物膜中细胞外多粘质物质(ESS)的影响	中国矫形外科杂志	12
李军等	髋关节置换术后迟发性感染的诊断与治疗	中华骨科杂志	11
吴宇黎等	人工关节周围感染性生物膜的组织学观察	中华骨科杂志	11
周忠等	股骨近关节端低度恶性肿瘤切除后的人工关节置换术	中国修复重建外科杂志	11
金爱东等	44 例旷置手术治疗人工髋关节置换术后感染患者的护理	中华护理杂志	10
李晓华等	非骨水泥全髋关节置换术大头痛	中国矫形外科杂志	8
宁志杰等	对防范人工关节置换手术两大高危并发症的认识	中国矫形外科杂志	5

### 3 讨论

对于准确的诊断关节假体感染, 通过关节的疼痛或 X 射线上的假体周围的透亮区是很难做出判断的。目前主要检查血沉和 C-反应蛋白。若患者短期内假体即松动(2-4 年内), 也应高度怀疑感染。

慢性感染患者体温、血象一般正常, 应检查血沉和急性红蛋白并结合影像学检查及临床症状进行初步筛选, 综合临床症状、体征及相关检查做出诊断, 诊断标准为: ①开放的伤口或者窦道与关节相通。②全身感染合并髋关节疼痛, 且关节液呈脓性。③5 项辅助检查结果中至少符合 3 项: 血沉 > 30 mm/h; C-反应蛋白 > 10 mg/L; 置换前关节穿刺至少 1 次阳性; 冰冻结果 > 5 个多核白细胞/高倍视野; 书中培养 > 1/3 的培养结果阳性。符合 3 大项中的一项即可诊断为感染。这些都是针对关节置换后慢性感染的诊断标准。

依据目前的诊断方法虽然已制定相关诊断标准, 但是还是有很多关节假体感染患者会漏诊或者误诊。拥有一个高敏感度、特异度和廉价的标志物对于怀疑关节假体感染的患者进行置换前计划是非常有意义的。实验发现白细胞介素 6 作为炎症反应的前炎症递质, 对于诊断关节假体感染比白细胞计数, 红细胞沉降率, C-反应蛋白更准确<sup>[27]</sup>。

白细胞介素 6 是由受刺激的单核细胞和巨噬细

胞产生的,它是一种多功能的细胞因子,是机体免疫网络中重要的细胞因子,它能诱导一些急性期反应蛋白的产生比如 C-反应蛋白。本身对细胞无直接损害作用能促进中性粒细胞的活化聚集是敏感反映机体炎症与组织损伤的严重程度的重要指标。

白细胞介素 6 血清水平会在关节置换术 72 h 之内下降到正常水平而此时红细胞沉降率, C-反应蛋白仍然在上升阶段。所以在关节置换后早期阶段用白细胞介素 6 的血清水平诊断关节假体周围感染是很有可能的。

白细胞介素 6 在正常人的血清水平为 1 ng/L, 全关节置换后 3 d 可以达到 30-430 ng/L<sup>[25]</sup>, 在简单的关节置换后白细胞介素 6 血清水平 2 d 后达到高峰, 如果没有发生感染。之后迅速回到正常值, 一旦发生感染, 白细胞介素 6 将持续处于高值阶段, 拥有较高的特异度, 为及时准确诊断假体感染提供可靠的标志物。

目前对于炎性血液标志物的研究还有很多的局限性, 每项标志物诊断的阈值在各个研究实验并不一致。在研究人群和患者的选择方法上都缺乏充分报道, 这些标志物不是在所有经过置换的患者身上常规获得的, 尚无任何研究可以进行重复试验的, 在感染的早期和晚期诊断的准确性上还有偏差。

准确的关节假体感染的定义还没有在所有研究中应用, 以目前的诊断标准还会出现误诊和漏诊, 这会导致感染和非感染的患者在分类上有偏差。对于白细胞计数、红细胞沉降率、白细胞介素 6 和 C-反应蛋白的测试方法上都还没有公认的报道。现在的数据都是来源于非常少的研究中, 很少有联合多个炎性标志物用于诊断感染, 报道的事件少且间隔的时间长对于本次研究都有着很多的不可预知性。然而白细胞介素 6 在诊断关节假体感染的准确性上看上去非常有前途。

总之, 对于本次研究, 可以总结白细胞介素 6 血清水平对于诊断关节假体感染具有最高的准确性, 之后依次是 C-反应蛋白, 红细胞沉降率, 白细胞计数。然而, 常规检查白细胞介素 6 条件还是有限<sup>[22]</sup>, 应用于临床的难度很大, 进一步评估白细胞介素 6 的和其他细胞因子在不同的患者身上的准确性还需要更深入的研究。

致谢: 感谢中南大学湘雅医院医学信息科提供的相关资料及中南大学湘雅医院骨科系相关人员的大力支持。

#### 4 参考文献

- [1] Ong KL, Kurtz SM, Lau E, et al. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the medicare population. *J Arthroplasty*. 2009;24(6 Suppl):105-109.
- [2] Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, et al. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1713-1720.
- [3] Wong TC, Chan WF, Tsang WL, et al. Mycobacterium farcinogenes infection after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):684-687.
- [4] Sawhney R, Berry V. Bacterial biofilm formation, pathogenicity, diagnostics and control: an overview. *Indian J Med Sci*. 2009; 63(7):313-321.
- [5] Grimer RJ, Abudu A. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(4):588-592.
- [6] 张德刚, 于腾波. 人工关节置换后假体感染的诊断和治疗研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2010, 46(1): 90-94.
- [7] Kim YI, Song KE, Ryeon HK, et al. Enhanced inflammatory cytokine production at ische mia/reperfusion in human liver resection. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(46):1077-1082.
- [8] 孙国荣, 肖四旺. 桃红四物汤对膝关节置换后血清 IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$  表达水平的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(3): 32-34.
- [9] Padgett DE, Silverman A, Sachjowicz F, et al. Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hiparthroplasty. *J Arthroplasty*. 1995;10(4):420-426.
- [10] Haddad FS, Bridgens A. Infection following hip replacement: solution options. *Orthopedics*. 2008;31(9):907-908.
- [11] Kuper M, Rosenstein A. Infection prevention in total knee and total hip arthroplasties. *Am J Orthop(Belle Mead NJ)*. 2008; 37(1):2-5.
- [12] Bhandari M, Montori VM, Swiontkowski MF, et al. User's guide to the surgical literature: how to use an article about a diagnostic test. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(6):1133-1140.
- [13] Galen RS. Predictive value and efficiency of laboratory testing. *Pediatr Clin North Am*. 1980;27:861-869.
- [14] Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: Wiley. 1975.
- [15] Steckelbergj M, Osmon DR. Prosthetic joint infection. 3<sup>rd</sup>. Washington, DC: Am Soc Microbiol. 2000.
- [16] Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1247-1254.
- [17] Nglais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85:637-640.
- [18] Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, et al. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection*. 2004;32(4):222-228.
- [19] Tunney MM, Patrick S, Curran MD, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10): 3281-3290.



- [20] Corstens FH, Van Der Meer JW. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *Lancet*. 1999;354(9180):765-770.
- [21] Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318-1322.
- [22] Krbec M, Cech O, Dzupa V, et al. Infection complications of total hip arthroplasty. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71(3):179-188.
- [23] Canner GC, Steinberg ME, Heppenstall RB, et al. The infected hip after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(9):1393-1399.
- [24] Itasaka T, Kawai A, Sato T, et al. Diagnosis of infection after total hip arthroplasty. *J Orthop Sci*. 2001;6(4):320-326.
- [25] Bottner F, Wegner A. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(1):94-99.
- [26] Di Cesare PE, Chang E. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(9):1921-1927.
- [27] 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 Bone Joint Surg Am*. 2010;92(11):2102-2109.
- [28] Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, et al. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88 Suppl 4:138-147.
- [29] Patel R, Osmon DR, Hanssen AD. The diagnosis of prosthetic joint infection: current techniques and emerging technologies. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(437):55-58.
- [30] Spanghel MJ, Masterson E, Masri BA, et al. The role of intraoperative gram stain in the diagnosis of infection during revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1999;14(8):952-956.

来自本文课题的更多信息--

**作者贡献:** 文章资料收集、成文和由第一作者完成, 文章责任人为谢强, 雷光华参与审核。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**文章概要:**

**文章要点:** 文章讨论并总结人工关节置换后假体感染的相关诊断方法, 在诊断的敏感性及准确性上寻找更好的实验室检查标记物。

**关键信息:** 白细胞介素 6 在早期、及时、准确诊断关节置换后假体感染方面较其他炎性因子有明显的优越性。

**研究的创新之处与不足:** 白细胞介素 6 血清水平对于诊断关节假体感染可能为我们应提供新的方法, 但检查白细胞介素 6 条件还是有限且价格昂贵。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

外国专家修饰的医学英语句型: “凋亡” (apoptosis); “保护” (protect); “供体” (donor)

中文	修前	修后
大量凋亡	A large number of apoptotic neurons (50%-60%) were observed following 1 mmol/L SIN-1 treatment.	SIN-1 (1 mmol/L) <b>dramatically</b> induced apoptosis (50%-60%).
词性转换	Chloride channel blockers <b>display certain protective effects</b> against neuronal injury induced by NO	Chloride channel blockers can <b>protect against</b> neuronal injury induced by NO.
保护作用	Moreover, <b>studies have demonstrated the protective role of DIDS</b> in staurosporin-induced mouse cortical or N-methyl-D-aspartate-induced rat hippocampal neuronal injury	DIDS also <b>protects in</b> a staurosporine-induced mouse cortical injury or N-methyl-D-aspartate-induced rat hippocampal neuronal injury
本文模拟脑缺血性脑损伤的发生机制, 利用 3-吗啡斯德酮胺 (SIN-1) 作为 NO 供体诱导体外大鼠海马神经元凋亡, 观察氯通道的活动是否参与神经元的凋亡过程, 探讨缺血缺氧敏感性神经元的凋亡与氯离子通道活动间的关系	This study induced rat hippocampal neuronal apoptosis <i>in vitro</i> by 3-morpholinosydnonimine (SIN-1) as nitric oxide (NO) donor according to the mechanism of ischemic brain injury to investigate the role of chloride channel activities in neuronal apoptosis as well as the relationship between ischemic/hypoxic sensitive neuronal apoptosis and chloride channel activities.	This study induced rat hippocampal neuronal apoptosis <i>in vitro</i> by 3-morpholinosydnonimine (SIN-1), a nitric oxide (NO) donor that induces ischemic brain injury, to investigate the role of chloride channel activities in neuronal apoptosis as well as the relationship between ischemic/hypoxic neuronal apoptosis and chloride channel activities.