

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.06.024

❖ 临床研究 ❖

血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平在前交叉韧带重建术后关节内急性感染诊断中的价值分析

李强, 范志航, 胡勇, 程松苗

(四川省骨科医院膝关节运动损伤科, 四川 成都 610041)

【摘要】目的: 探究血清红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)及关节液白细胞(WBC)计数、白细胞介素 6(IL-6)水平在前交叉韧带重建(ACLR)术后关节内急性感染诊断中的价值。**方法:** 回顾性分析 6 125 例行关节镜下 ACLR 术患者的临床资料,根据术后是否发生关节内急性感染分为感染组($n = 35$)与非感染组($n = 6 090$)。比较两组患者一般资料、术前血清 ESR、CRP 及关节液 WBC 计数、IL-6 水平,多因素 Logistic 回归分析 ACLR 术后关节内急性感染的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平对 ACL 重建术后关节内急性感染的诊断价值。**结果:** 两组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症、术中出血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);感染组手术时间、抗菌药使用种类 ≥ 3 种占比、血清白蛋白水平均高于非感染组($P < 0.05$);感染组血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平均高于非感染组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,手术时间、血清 ESR、CRP 水平、关节液 WBC 计数、IL-6 水平是影响 ACLR 术后关节内急性感染的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平单独及联合诊断 ACLR 术后关节内急性感染的敏感度分别为 68.57%、82.86%、77.14%、85.71%、91.43%,特异度分别为 68.60%、71.40%、45.69%、60.00%、61.80%,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.764、0.835、0.650、0.781,联合诊断价值更高($P < 0.05$)。**结论:** 术前患者血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平联合检测对 ACLR 术后关节内急性感染发生的诊断价值较好,可作为临床辅助性监测指标。

【关键词】 前交叉韧带重建术;关节内感染;关节液;诊断价值

【中图分类号】 R687.2 **【文献标志码】** A

Value analysis of detection of serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 in the diagnosis of acute intra-articular infection after anterior cruciate ligament reconstruction

LI Qiang, FAN Zhi-hang, HU Yong, CHENG Song-miao

(Department of Knee Sports Injury, Sichuan Province Orthopedic Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the value of detection of serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), joint fluid white blood cell (WBC) count and interleukin-6 (IL-6) in the diagnosis of acute intra-articular infection after anterior cruciate ligament reconstruction (ACLR). **Methods:** The data of 6,125 patients who underwent arthroscopic ACLR were retrospectively analyzed. According to whether acute intra-articular infection occurred after surgery, the patients were divided into postoperative infection group ($n = 35$) and non-infection group ($n = 6,090$). The general clinical data, preoperative serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 were compared between the two groups of patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of acute intra-articular infection after ACLR, and receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 on acute intra-articular infection after ACL reconstruction. **Results:** There were no statistically significant differences in age, gender, BMI, smoking history, drinking history, comorbidities and intraoperative blood loss between the two groups ($P > 0.05$). The surgical time, the proportion of types of antimicrobial drug use ≥ 3 and preoperative serum albumin level in infection group were longer or higher than those in non-infection group ($P < 0.05$). The levels of serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 were higher in infection group than those in non-infection group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that surgical time, serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 were risk factors of acute intra-articular infection after ACLR ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the sensitivities of serum ESR, CRP, joint fluid WBC count and IL-6 alone and in combination in the diagnosis of acute intra-articular infection after ACLR were 68.57%, 82.86%,

作者简介: 李强(1987-),男,硕士,住院医师。E-mail:lq275769929@126.com

通讯作者: 程松苗。E-mail:lq275769929@126.com

77.14%, 85.71% and 91.43%, and the specificities were 68.60%, 71.40%, 45.69%, 60.00% and 61.80%, and the AUCs were 0.764, 0.835, 0.650 and 0.781 respectively, and the combination had higher diagnostic value. **Conclusion:** The combined detection of serum ESR and CRP, joint fluid WBC count and IL-6 has a good diagnostic value on the occurrence of acute intra-articular infection after ACLR, and the above indicators can be used as clinical auxiliary monitoring indicators.

[Key words] Anterior cruciate ligament reconstruction; Intra-articular infection; Joint fluid; Diagnostic value

前交叉韧带 (anterior cruciate ligament, ACL) 撕裂是膝关节常见的运动损伤之一, 临床表现为膝关节剧烈疼痛、肿胀、关节腔内淤血, 主要通过外科手术治疗, 关节镜下 ACL 重建 (ACL reconstruction, ACLR) 术是临床上广泛开展的膝关节术式之一, 可有效治疗膝关节外伤引起的 ACL 撕裂, 但部分临床研究^[1-2]显示, 0.14% ~ 2.26% 的患者术后可能出现关节内急性感染, 若处理不当可能导致移植失败、关节软骨感染、膝关节功能障碍等结果, 严重影响患者预后。目前关于 ACL 重建术后感染因素的研究较少, 临床上多借助血清因子、关节液中生物标志物进行诊断。红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation Rate, ESR) 可辅助观察病情变化, 在急性炎症、组织严重破坏中发生上调^[3]。C-反应蛋白 (CRP) 为急性时相蛋白, 是临床上非特异性急性感染指标, 在多种感染性疾病中水平上调。白细胞 (WBC) 计数与作为趋化因子的白细胞介素 6 (IL-6) 是机体防御系统的重要检测指标, 二者水平升高多见于炎症、病毒感染等^[4]。本研究拟探究血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平对 ACLR 术后关节内急性感染的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 6 月至 2022 年 10 月四川省骨科医院收治的 6 125 例行关节镜下 ACLR 术治疗患者的临床资料。纳入标准: (1) 单纯前交叉韧带损伤行重建术患者; (2) 术后出现体温升高、膝关节肿胀、疼痛或压痛、关节活动度受限等症状; (3) 首次出现症状体征时进行关节穿刺液生化或病原学检查、血生化及血常规等。排除标准: (1) 术前存在全身或局部感染; (2) 患有严重的基础疾病, 如糖尿病、免疫缺陷性疾病、癌症等; (3) 患者膝关节既往存在严重外伤史、手术史或疾病史。其中男性 3 492 例, 女性 2 633 例; 年龄 (41.70 ± 9.53) 岁。术后, 35 例患者出现关节内急性感染作为感染组, 6 090 例患者术后未出现急性感染作为非感染组。

1.2 方法

(1) 临床资料: 采用问卷调查的方法收集患者一般资料 [性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史]、合并症 (高血压、糖尿病)、围手术期指标 (手术时间、术中出血量、抗菌类药物使用种类)。(2) 相关炎症指标检测: 于术前 1 d 采集患者空腹静

脉血, 肝素抗凝, 4 ℃, 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清, Westergren 法测定血清中 ESR 水平, 酶联免疫吸附测定法检测血清 CRP 水平, 同时取患者关节液样本, 采用血细胞计数仪检测 WBC 数量, 酶联免疫吸附测定法检测 IL-6 水平。

1.3 观察指标

(1) 两组一般资料; (2) 两组术前血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平; (3) 影响 ACLR 术后关节内急性感染的相关因素; (4) 血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平对 ACLR 术后关节内急性感染的诊断价值。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 15.0 统计软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 *t* 检验。计数资料以 [*n* (%)] 表示, 组间比较行 χ^2 检验。危险因素采用多因素 Logistic 回归分析, 诊断价值采用受试者工作特征 (ROC) 曲线进行评估。*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

两组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、合并症、术中出血量比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。感染组患者手术时间、抗菌药使用种类 ≥ 3 种占比、术前血清白蛋白水平均高于非感染组 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平比较

感染组患者血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平均高于非感染组 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 影响 ACLR 术后关节内急性感染的多因素 Logistic 分析

多因素 Logistic 回归分析显示, 手术时间、血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平是影响 ACLR 术后关节内急性感染的危险因素 (*P* < 0.05)。见表 3。

2.4 血清 ESR、CRP 及关节液 WBC 计数、IL-6 对 ACLR 术后关节内急性感染的诊断价值分析

ROC 曲线分析显示, 血清 ESR、CRP 及关节液 WBC 计数、IL-6 单独及联合诊断 ACLR 术后关节内急性感染的敏感度分别为 68.57%、82.86%、77.14%、85.71%、91.43%, 特异度分别为 68.60%、71.40%、45.69%、60.00%、61.80%, ROC 曲线下面

积(AUC)分别为 0.764、0.835、0.650、0.781,联合诊断价值更高($P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 资料 | 感染组(n=35) | 非感染组(n=6 090) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------|---------------|---------------|--------------|--------|
| 性别 | | | 0.107 | 0.744 |
| 男 | 19(54.29) | 3473(57.03) | | |
| 女 | 16(45.71) | 2617(42.97) | | |
| 年龄(岁) | 39.13 ± 10.56 | 41.71 ± 9.14 | 1.664 | 0.096 |
| 吸烟史 | | | 1.898 | 0.168 |
| 有 | 11(31.43) | 2618(42.99) | | |
| 无 | 24(68.57) | 3472(57.01) | | |
| 饮酒史 | | | 2.761 | 0.096 |
| 有 | 14(40.00) | 3291(54.04) | | |
| 无 | 21(60.00) | 2799(45.96) | | |
| BMI(kg/m ²) | 23.31 ± 1.73 | 22.82 ± 1.59 | 1.817 | 0.069 |
| 合并症 | | | | |
| 高血压 | 1(2.80) | 55(0.90) | 0.341 | 0.559 |
| 糖尿病 | 1(2.80) | 36(0.60) | 0.579 | 0.447 |
| 手术时间(min) | 67.38 ± 8.51 | 46.63 ± 6.73 | 18.158 | <0.001 |
| 术中出血量(mL) | 73.44 ± 9.66 | 70.78 ± 8.71 | 1.800 | 0.072 |
| 抗菌类药物使用种类(种) | | | 5.325 | 0.037 |
| ≥3 | 28(80.00) | 0(0.00) | | |
| <3 | 7(20.00) | 6090(100.00) | | |
| 白蛋白(g/L) | | | 7.037 | 0.008 |
| ≥30 | 34(97.20) | 605(99.99) | | |
| <30 | 1(2.80) | 39(0.01) | | |

表 2 两组患者血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | ESR(mm/h) | CRP(mg/L) | WBC($\times 10^9/L$) | IL-6(pg/mL) |
|---------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|
| 感染组(n=35) | 34.91 ± 7.17 | 24.91 ± 8.13 | 6.52 ± 1.42 | 22.63 ± 7.71 |
| 非感染组(n=6 090) | 27.23 ± 7.41 | 15.47 ± 4.16 | 5.76 ± 1.40 | 15.41 ± 4.33 |
| t 值 | 6.115 | 13.283 | 3.202 | 9.778 |
| P 值 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | <0.001 |

表 3 影响 ACLR 术后关节内急性感染的多因素 Logistic 分析

| 因素 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | OR 值 | P 值 | 95% CI |
|-------------|-----------|-------|--------|-------|--------|-------------|
| 手术时间 | 0.768 | 0.224 | 11.755 | 2.155 | 0.001 | 1.390~3.344 |
| 血清 ESR 水平 | 1.244 | 0.366 | 11.184 | 3.401 | 0.001 | 1.660~6.986 |
| 血清 CRP 水平 | 0.917 | 0.245 | 14.009 | 2.502 | <0.001 | 1.548~4.044 |
| 关节液 WBC 计数 | 0.883 | 0.279 | 10.016 | 2.418 | 0.002 | 1.400~4.178 |
| 关节液 IL-6 水平 | 1.177 | 0.316 | 13.873 | 3.245 | <0.001 | 1.747~6.028 |

自变量赋值:手术时间、血清 ESR、CRP、关节液 WBC 计数、IL-6 均为实际值;因变量赋值:1 = ACLR 术后并发关节内急性感染,0 = ACLR 术后无关节内急性感染。

表 4 血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平对 ACLR 术后关节内急性感染的诊断价值分析

| 指标 | 截断值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | 约登指数 | AUC 值 | 95% CI |
|------|-----------------------|--------|--------|-------|-------|-------------|
| ESR | 30.955 mm/h | 68.57 | 68.60 | 0.381 | 0.764 | 0.693~0.835 |
| CRP | 19.415 mg/L | 82.86 | 71.40 | 0.543 | 0.835 | 0.749~0.922 |
| WBC | 6.095 $\times 10^9/L$ | 77.14 | 45.69 | 0.231 | 0.650 | 0.551~0.750 |
| IL-6 | 20.245 pg/mL | 85.71 | 60.00 | 0.457 | 0.781 | 0.680~0.882 |
| 联合诊断 | - | 91.43 | 61.80 | - | 0.930 | 0.876~0.938 |

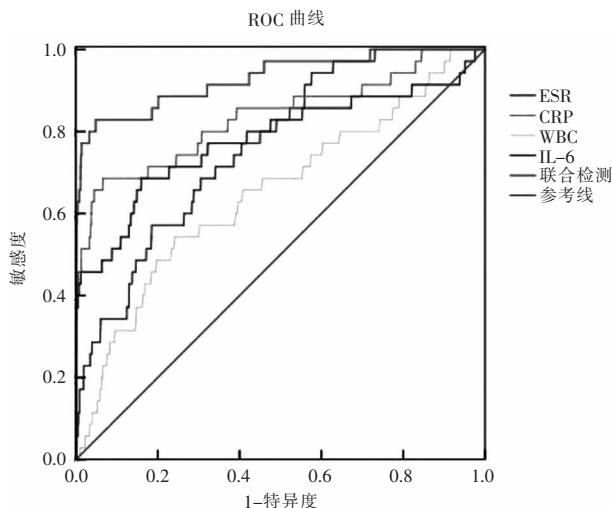


图 1 血清 ESR、CRP 及关节液 WBC 计数、IL-6 单独及联合诊断 ACLR 术后关节内急性感染的 ROC 曲线

3 讨论

ACL 断裂多采用外科手术进行治疗, ACLR 是临床常见手术,近年来,随着体育运动的普及, ACL 断裂发生率呈上升趋势, ACLR 术的临床应用逐渐增多^[5-6]。大量研究^[7-8]发现,关节内急性感染是 ACLR 术后较为严重的并发症之一,虽发病率不高,但若处理不当则可能导致关节红肿、下肢运动功能障碍等并发症,对预后产生不良影响。因而,临床上需提前预测 ACLR 术后关节内感染的发病风险,加强术后防护,以改善关节感染高风险人群的预后。

本研究共纳入 6 125 例行关节镜下 ACLR 术治疗患者的临床资料,其中术后并发关节内急性感染者 35 例,占比 0.57%,符合临床研究的 0.14% ~ 2.26%^[9],对比感染组和非感染组一般资料发现,感染组手术时间较长,且抗菌药使用种类 ≥ 3 种占比、术前血清白蛋白水平均高于非感染组,提示 ACL 断裂或损伤严重可引起手术时间延长,进而加大术中损伤和术后感染风险,延长恢复周期。ACLR 术后关节感染的典型症状包括肢体发热、肿胀、局部发红、膝关节疼痛、伤口渗液、局部皮温升高、下肢活动能力受限等,临床上大多数患者症状较轻,因此很容易误判为常规术后创口炎症或创口恢复过程引起的浅表性炎症。针对以上情况,临床观察症状持续周期很可能错过最佳治疗时机,临床上多通过相关感染因子测定预测关节内急性感染的发生^[10]。ESR 为红细胞单位时间内沉降的距离,其升高与急性炎症、组织损伤、活动性风湿类疾病等有关^[11],王雨来等^[12]研究发现,类风湿关节炎术后假体周围出现感染者血清 ESR 水平升高。本研究结果显示,与未感染组相比,感染组患者血清 ESR 水平上调,与上述研究结果相似。CRP 为肝脏合成的急性时相蛋白,参与机体多种炎症发生过程。有研究^[13]表

明,CRP 与手术创伤及术后炎症反应密切相关。临床上,CRP 作为炎性指标常用于疾病和炎症的辅助筛查和诊断,其诊断价值在肿瘤、心血管等疾病中已得到广泛证实。CRP 上调与骨关节炎、创伤性关节炎、强直性脊柱炎等的发生相关^[14]。本研究对比术后感染组和非感染组患者资料发现,感染组术前 CRP 水平更高,提示术前关节炎加重可能加大术后关节内感染的风险。白细胞被称为人体与疾病斗争的“卫士”,当病原体侵入人体时,白细胞可通过变形而穿过毛细血管壁,进而集中到病菌入侵部位,包围并杀死病菌,因此其水平升高多见于炎症、感染状况^[15]。贾鹏等^[16]研究发现,术前 WBC 水平升高是人工关节置换术后假体周围感染的危险因素。本研究结果显示,感染组术前关节液 WBC 计数更高,与上述研究结果相似。IL-6 是调节炎症反应、骨质吸收,诱导浆细胞生成的多效细胞因子,多种感染早期均存在 IL-6 上调现象,且与 CRP 相比,IL-6 在急性炎症发生时能更快到达峰值^[17]。邹明等^[18]研究显示,血清 IL-6 水平随膝关节炎患者行关节置换术后细菌感染程度加深而升高。本研究结果显示,感染组患者关节液 IL-6 水平高于非感染组,提示 IL-6 可能参与 ACLR 术后关节感染的发生机制中。多因素 Logistic 回归分析显示,手术时间、血清 ESR、CRP 水平、关节液 WBC 计数、IL-6 水平是影响 ACLR 术后关节内急性感染的危险因素,提示临床上应加强对重伤、手术难度大的患者术后感染防治,以降低关节内急性感染的发生。ROC 曲线分析显示,血清 ESR、CRP、关节液 WBC 计数、IL-6 单独及联合检测 ACLR 术后关节内急性感染的 AUC 分别为 0.764、0.835、0.650、0.781,联合检测价值更高。

综上,术前患者血清 ESR、CRP 水平及关节液 WBC 计数、IL-6 水平对 ACLR 术后关节内急性感染具有较高的诊断价值,临床上可通过术前检测预测术后关节内急性感染的发生风险并做好预防及加强治疗。

参考文献

[1] Best MJ, Zikria BA, Wilckens JH. Anterior cruciate ligament injuries in the older athlete[J]. *Sports Health*, 2021, 13(3):285-289.
[2] Glatke KE, Tummala SV, Chhabra A. Anterior cruciate ligament reconstruction recovery and rehabilitation: a systematic review[J]. *The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*, 2022, 104(8):739-754.
[3] Wu Y, Zhou J, Liu R, et al. What is the normal trajectory of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, plasma fibrinogen and D-dimer after two-stage exchange for periprosthetic joint infection? [J]. *Orthopaedic Surgery*, 2022, 14(11):2987-2994.
[4] Yang XQ, Ruan GF, Xu JH, et al. Associations between suprapatel-

lar pouch effusion-synovitis, serum cartilage oligomeric matrix protein, high sensitivity C-reaction protein, knee symptom, and joint structural changes in patients with knee osteoarthritis[J]. *Clinical Rheumatology*, 2020, 39(5):1663-1670.
[5] 陈熙尧,曹力,阿斯哈尔江·买买提依明,等.全膝关节置换手术前后关节液白细胞计数和多形核细胞比例的变化[J]. *中华骨科杂志*, 2022, 42(9):587-593.
[6] Takeuchi T, Yoshida H, Tanaka S. Role of interleukin-6 in bone destruction and bone repair in rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021, 20(9):102884.
[7] Hoogeslag R, Brouwer R, Boer BC, et al. Acute anterior cruciate ligament rupture: repair or reconstruction? two-year results of a randomized controlled clinical trial[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2019, 47(3):567-577.
[8] Zhang K, Beshay T, Murphy B, et al. Quadriceps tendon anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of postoperative rehabilitation and Complication Profiles[J]. *Arthroscopy: the Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 2022, 38(6):2062-2072.
[9] 王成,孟令宇,陈拿云,等.前交叉韧带重建术后膝关节感染的诊断和治疗策略[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(5):850-856
[10] Rambaud AJ, Neri T, Dingenen B, et al. The modifying factors that help improve anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation: a narrative review[J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2022, 65(4):101601.
[11] Ying P, Lu T, Xu Y, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis predicts deep vein thrombosis following total knee arthroplasty[J]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2022, 81(1):23-31.
[12] 王雨来,汪洋,纪保超,等.血清炎症指标及关节液分析在类风湿关节炎假体周围感染诊断中的应用[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(14):957-965.
[13] 冯涛,刘国庆,董斌.血清 C 反应蛋白和红细胞沉降率在关节假体周围感染患者中表达及不符合 MSIS 诊断标准的相关因素[J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(4):406-412.
[14] 冀肖健,王一雯,胡立冬,等. C 反应蛋白水平与有薪工作的强直性脊柱炎患者工作能力损失的相关性研究初探:基于脊柱关节炎智能移动管理系统的真实世界数据[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(1):99-103.
[15] Costa GG, Grassi A, Lo Presti M, et al. White Blood Cell Count is the most Reliable Test for the Diagnosis of Septic Arthritis after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. An observational study on 38 patients[J]. *Arthroscopy-The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 2021, 37(5):1522-1530.
[16] 贾鹏,李国庆,胥伯勇,等.人工关节置换术后外周血白细胞计数变化趋势的临床意义[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(5):376-382
[17] Gupta R, Kapoor A, Khatri S, et al. There is an association of synovial interleukin-6 levels with chondral damage in anterior cruciate ligament-deficient knees [J]. *HSS Journal: the Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*, 2021, 17(2):145-149.
[18] 邹明,张红梅,徐艺箏.膝关节炎患者关节置换术后细菌感染严重程度与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平的相关性[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(1):44-46.

(收稿日期:2022-12-19

修回日期:2023-02-10)