

血清IL-1 β 、IL-6、ESR、CRP水平 在人工关节置换术后感染中的研究进展

颜 琪 魏蜀青 赵宏涛 扎西达娃 罗 祥 李克文*
青海大学附属医院关节外科 青海西宁 810000

摘要: 全膝关节置换术是治疗晚期膝关节骨性关节炎的主要方法,能有效缓解患者疼痛及活动受限。但人工关节置换后并发假体周围感染(Periprosthetic joint infection, PJI)成为其最严重的并发症之一。为能尽早发现术后假体周围感染并早期防治,寻求灵敏性和特异性高的炎症指标受到医学研究者的普遍关注。近年来,有研究发现全膝关节置换术后血清IL-1 β 、IL-6、ESR、CRP水平对诊断术后假体周围感染具有显著价值,本文就相关研究进展进行扼要综述。

关键词: 假体周围感染; 全膝关节置换术; IL-1 β ; IL-6; ESR; CRP

Research progress of serum levels of IL-1 β , IL-6, ESR and CRP in postoperative infection after artificial joint replacement

Qi Yan, Shuqing Wei, Hongtao Zhao, Dawa Zhaxi, Xiang Luo, Kewen Li*

Department of Joint Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000

Abstract: Total knee arthroplasty (TKA) is the main method for the treatment of advanced knee osteoarthritis (OA), which can effectively relieve pain and mobility limitation of patients. However, Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most serious complications after prosthetic joint replacement. In order to detect postoperative periprosthetic infection as early as possible and prevent and cure it early, seeking inflammatory indicators with high sensitivity and specificity has attracted widespread attention of medical researchers. In recent years, it has been found that serum levels of IL-1 β , IL-6, ESR and CRP after total knee arthroplasty have significant value in the diagnosis of postoperative periprosthetic infection. This article reviews the relevant research progress.

Keywords: Periprosthetic infection; Total knee arthroplasty; IL - 1 beta; IL - 6. The ESR; CRP

膝关节骨性关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是关节外科常见临床疾病。本疾病为慢性关节疾病,多见于中老年人,患者常表现为患膝关节疼痛、僵硬、肿大,并出现关节无力及活动障碍,甚至畸形^[1]。全膝关节置换术能有效缓解患者疼痛及活动受限,成为晚期膝关节骨性关节炎的主要治疗方法之一。尽管随着手术无菌水平以及术后护理水平的提高,术后感染发生率已逐渐下降,但假体周围感染仍是人工关节置换术后最严重的并发症之一,也是手术失败及假体翻修的主要原因。目前对于人工关节置换后并发假体周围感染的临床诊断,国际上已有很多共识及指南,但未能达成统一标准。假体周围感染的诊断通常依赖病史、体征、炎症指标、影像

学检查进行综合评估。近年来,有研究发现术后血清IL-1 β 、IL-6、ESR、CRP水平对诊断术后假体周围感染具有显著的价值。

一、白介素-1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)

IL-1 β 是由巨噬细胞等在机体应激时产生的一种炎症因子,在各种急性或慢性炎症反应中均有重要作用。IL-1 β 在关节软骨磨损过程中发挥关键作用,是引起骨关节炎发病的主要因素。IL-1 β 能刺激关节局部炎症和免疫反应,其高表达会加重周围组织损害^[2]。在47例术后假体周围感染组患者(观察组)与71例非感染组患者(对照组)术后7d的血清IL-1 β 水平比较中^[3],观察组术后7d内血清IL-1 β 值显著高于对照组(P

<0.001), 且在术后3d达到极值 ($p < 0.05$)。在不同严重性程度患者血清IL-1 β 水平比较中^[4], 患者血清IL-1 β 水平: 极严重组 ($29.56 \pm 5.21\text{pg/mL}$) > 非常严重组 ($25.24 \pm 4.47\text{pg/mL}$) > 严重组 ($22.75 \pm 3.95\text{pg/mL}$) > 中度组 ($18.41 \pm 3.21\text{pg/mL}$) > 轻度组 ($16.89 \pm 3.01\text{pg/mL}$) ($P < 0.05$)。可以发现, IL-1 β 在人工关节置换后并发假体周围感染中会异常表达, 其血清水平与感染严重程度呈线性正相关, 可为临床诊断术后假体周围感染提供依据。但由于缺乏特异性研究, 暂无法证实术后血清IL-1 β 水平升高与假体周围感染之间可靠的联系, 且感染是一个长期缓慢的过程, 上述研究中样本量较小及没有进行长期随访的弊端, 可能会影响研究结果。

二、白介素-6 (Interleukin 6, IL-6)

IL-6同样由机体的免疫细胞产生, 感染可导致血清IL-6水平升高。与其他炎症因子相比, IL-6的增加更快且持续时间更长。IL-6还可用于评估感染的严重程度并确定患者的预后。与IL-1 β 不同的是, IL-6对于关节软骨具有双重作用, 既有破坏又有修复^[4]。血清IL-6正常值范围0~7pg/mL。有研究表明, 在47例术后假体周围感染组患者(观察组)与73例无感染患者(对照组)术后21d血清IL-6水平的比较中^[5], 对照组术后血清IL-6水平在2~3d达到峰值 ($30.57 \pm 10.35\text{pg/mL}$), 在术后5d下降至正常水平 ($7.13 \pm 2.11\text{pg/mL}$), 观察组血清IL-6水平在术后5d不能下降至正常水平 ($35.26 \pm 10.23\text{pg/mL}$), 至术后21d其水平仍显著高于正常水平 ($41.79 \pm 11.18\text{pg/mL}$), 在IL-6与假体周围组织细菌培养诊断结果比较中^[5], 其灵敏度为95.74%, 特异度为90.41%。另一研究中同样表明, 在26例术后假体周围感染组患者(观察组)与26例无感染患者(对照组)术后血清IL-6水平的比较中^[6], 观察组血清IL-6水平 ($131.52 \pm 9.76\text{ng/L}$)明显高于对照组 ($51.89 \pm 6.80\text{ng/L}$), 其诊断关节置换术后感染的灵敏度为84.6%, 特异度为92.3%。另有术后炎症指标与术后感染发生的相关性研究表明^[7]: 术后血清IL-6水平升高与人工关节置换术后感染的发生呈线性正相关 ($p=0.007$)。在血清IL-6水平与膝关节炎关节置换术后细菌感染严重程度的研究中^[4]也呈现明显正相关 ($P < 0.05$)。除此之外, 还有其他研究^[8-10]同样证明了上述结果。可见, 术后血清IL-6水平在假体周围感染诊断中具有高敏感度和特异性的特点, 可以为临床诊断提供较大参考价值, 有望成为诊断PJI的血清标志物。不足之处在于其检测成本高^[5], 较难应用于常规的医疗机构。

三、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)

红细胞沉降率是指红细胞在第一个小时末下降的距离。在各种炎症性疾病发生时, 受到血浆组分变化的影响, 血沉会加快, 其正常值: 男性0~15mm/h, 女性0~20mm/h, 其值升高通常表示有炎症发生。2018年, Parvizi等制定了一套新的PJI诊断标准, 其中慢性PJI红细胞沉降率的诊断阈值为30mm/h^[11]。在26例术后假体周围感染组患者(观察组)与54例无感染患者(对照组)术后血清ESR水平的研究中^[12], 设定ESR的诊断阈值为30mm/h, 观察组ESR中位浓度 (40.4mm/h)要明显的高于对照组 (13.87mm/h) ($P < 0.001$), 本研究中ESR对诊断假体周围感染的灵敏度为73.08%, 特异性为90.47%。在17例术后假体周围感染组患者(观察组)与42例无感染患者(对照组)术后血清ESR水平的研究中^[13], 设定ESR的诊断阈值为38.05mm/h, 观察组与对照组的ESR在术后第1d均明显高于正常值, 在术后第4d观察组与对照组的ESR水平相当 ($P > 0.05$), 但在第7d观察组ESR水平则显著高于对照组 ($P < 0.05$), 本研究中ESR对诊断假体周围感染的灵敏度为78.5%, 特异性为64.3%。另有研究发现, 无论是否感染, 人工关节置换患者术后ESR均会升高, 于术后1周达到峰值, 术后1年仍高于正常值。上述两项研究中红细胞沉降率用于诊断假体周围感染的灵敏度相当而特异度相差较大, 其原因可能归结于设定的红细胞沉降率的诊断阈值不同。因红细胞沉降率受多种因素影响, 如组织坏死、恶性肿瘤甚至贫血均可导致血沉加快, 其值正常也不能排除感染, 单独用血沉水平诊断人工关节置换术后假体周围感染, 其敏感度及特异性不高, 对临床诊断术后假体周围感染价值较小, 参考意义有限。

四、C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)

C-反应蛋白是血浆中的一种蛋白质, 在组织感染时其值会急剧上升, CRP有助于抵御外来细菌和病毒的入侵, 在机体免疫中起到重要作用。Parvizi等制定的新的PJI诊断标准中, CRP的诊断阈值为10mg/L^[11]。在一项25例术后假体周围感染组患者(观察组)与45例无感染患者(对照组)术后血清CRP水平的研究中^[15], 设定CRP > 50mg/L为临界值, 在该研究中术后血清CRP水平诊断术后假体周围感染的敏感度为77.5%, 特异性为70.2%。该研究中敏感度较低的原因可能归结于设定的CRP临界值较高。在另一项75例术后假体周围感染组患者(观察组)与75例无感染患者(对照组)术后血清CRP水平的

研究中, 设定CRP > 10mg/L为临界值, 则CRP诊断术后假体周围感染的敏感度为87.6%, 特异性为74.4%。另有其它人工关节置换术后血清CRP水平用于诊断PJI的相关研究^[12, 13]中也得出了近似结论。尽管血清CRP水平在感染早期即高表达, 对于评估早期感染具有较高价值, 但在自身免疫性疾病和慢性炎症等情况下其值也会升高, 甚至在炎症得到有效控制后, 肝细胞仍会持续分泌CRP数日。同红细胞沉降率相同, 血清CRP水平在PJI的诊断中特异性较低, 单独应用时其价值有限。

综上所述, 人工全膝关节置换术后监测患者血清IL-1 β 、IL-6、ESR、CRP水平均有助于假体周围感染的早期诊断, 其中血清IL-6水平具有显著的代表性, IL-1 β 、ESR和CRP水平也能为诊断PJI提供一定帮助。四者联合检测能够增加检出率, 避免漏诊, 为临床诊断提供可靠帮助, 具有重要的参考价值。但血清检测也有显著局限性, 因为它们都是非特异性的, 可能受其它感染的干扰。另外, IL-1 β 、IL-6的检测非临床常规项目, 目前缺乏大量样本数据的支持, 研究仍需要进一步深入。

参考文献:

[1]赵晓林, 吴亚鹏, 王达义, 郭振鹏. 膝关节骨性关节炎全膝关节置换术后中医证型变化及对血清TNF- α 、hs-CRP、IL-6和IL-1 β 水平的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(09): 36-38.

[2]艾承冲, 蒋佳, 陈世益. 髌关节假体周围骨质溶解的生物学机制[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(07): 441-448.

[3]李鹏, 韩小松, 邓江, 向柄彦, 郑强, 柏帆. 老年骨关节置换术后感染SDF-1与VitD和IL-1 β 的表达[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(24): 3770-3774.

[4]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(01): 44-46. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001010.

[5]赵鹏, 张靖, 李长德. IL-6在关节置换术后假体周围感染早期诊断中的意义[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(06): 71-72.

[6]王立坤, 于腾波, 戚超. 降钙素原并IL-6与CRP对关节置换术后感染诊断价值[J]. 齐鲁医学杂志, 2015, 30(06): 681-682+685. DOI: 10.13362/j.qljyx.201506018.

[7]高飞, 郭忠尚, 李强. 肥胖合并骨关节炎患者在大关节置换术围手术期血清炎症标志物水平的改变[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(05): 801-803.

[8]黄强开, 杜少华, 卫小春, 杨自权. 白介素-6对于早期诊断关节置换术后假体周围感染的意义[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2012, 6(03): 452-455.

[9]周升新. 血清白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白对全关节置换术后早期感染的诊断价值[J]. 临床骨科杂志, 2014, 17(04): 401-404.

[10]朱道信, 周建国, 曾广轩, 罗志环, 陈波杰. 关节置换术后降钙素原、白介素-6、C-反应蛋白联合检测对诊断术后早期感染的临床意义[J]. 中国现代医生, 2016, 54(23): 11-14.

[11]Parvizi J, Tan TL, 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.

[12]熊隆江. D-二聚体、CRP、ESR作为诊断关节置换术后并发症假体周围感染生物标记物价值研究[D]. 南昌大学, 2020. DOI: 10.27232/d.cnki.gnchu.2020.000042.

[13]李自军. 联合检测血沉、C-反应蛋白及降钙素原在关节置换术后感染的临床意义[J]. 中外医疗, 2016, 35(14): 13-16+22. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.14.013.