

D-二聚体在低毒性感染性骨不连术前诊断中的应用价值

满家政, 张国磊, 吴晓东
(徐州市中心医院骨科, 江苏 徐州 221009)

【摘要】 目的:评估 D-二聚体及常用血液学检查指标在术前诊断低毒性感染性骨不连中的应用价值。**方法:**回顾性分析 2015 年 6 月至 2020 年 1 月收治的骨不连病例 116 例, 其中男 91 例, 女 25 例; 年龄 18~65(45.3±11.2) 岁。根据诊断标准分为低毒性感染性骨不连组 31 例和无菌性骨不连组 85 例。入院时测定 D-二聚体、白细胞总数、C-反应蛋白和血沉, 对比两组之间的差异, 并通过受试者工作特征曲线和曲线下面积分析诊断的准确性及比较它们的敏感性和特异性。**结果:**所有患者获随访, 时间 12~24(11.5±4.3) 个月。低毒性感染性骨不连组的 D-二聚体、白细胞总数、C-反应蛋白和血沉均高于无菌性骨不连组($P<0.05$); 相比于其他血液学指标, D-二聚体曲线下面积最高, 为 0.826, D-二聚体的最佳截断值为 1.57 g/L。术前诊断低毒性感染性骨不连的敏感性 78.3% 和特异性 84.2% 也最高。**结论:**D-二聚体在低毒性感染性骨不连的术前诊断价值优于其他炎性指标, D-二聚体与其他炎性指标联用有利于早期诊断低毒性感染性骨不连及评估病情。

【关键词】 骨折, 不愈合; 感染; D-二聚体; 诊断

中图分类号: R604

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.07.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application value of D-dimer in preoperative diagnosis of low toxic infectious nonunion MAN Jia-zheng, ZHANG Guo-lei, and WU Xiao-dong. Department of Orthopaedics, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective:To evaluate the value of D-dimer and common hematological indexes in the preoperative diagnosis of low toxicity infectious bone nonunion. **Methods:**Total of 116 cases of bone nonunion from June 2015 to January 2020 were analyzed retrospectively, including 91 males and 25 females; the age ranged from 18 to 65 years old with an average of (45.3±11.2) years old. According to the diagnostic criteria, 116 cases were divided into low toxicity infectious bone nonunion group (31 cases) and aseptic bone nonunion group (85 cases). D-dimer, total leukocyte count, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured at admission, and the differences between two groups were compared. The diagnostic accuracy, sensitivity and specificity were analyzed through the subject working characteristic curve and the area under the curve. **Results:**All patients were followed up for 12 to 24 months with an average of (11.5±4.3) months. D-dimer, total leukocyte count, C-reactive protein and ESR in low toxicity infectious bone nonunion group were higher than those in aseptic bone nonunion group ($P<0.05$); compared with other hematological indexes, the area under the curve of D-dimer was the highest, which is 0.826, and the best cut-off value of D-dimer was 1.57 g/L. The sensitivity and specificity of preoperative diagnosis of low toxicity infectious bone nonunion were 78.3% and 84.2%. **Conclusion:**The preoperative diagnostic value of D-dimer in low toxicity infectious bone nonunion is better than other inflammatory indexes. The combination of D-dimer and other inflammatory indexes is conducive to the early diagnosis of low toxicity infectious bone nonunion and the evaluation of the condition.

KEYWORDS Fractures, ununited; Infection; D-dimer; Diagnosis

骨折切开复位内固定(open reduction and internal fixation, ORIF)术后骨不连是临床上常见的并发症, 主要分为感染性骨不连和无菌性骨不连, 其中感染性骨不连是骨科医生面临的一大挑战^[1]。对骨不

连不同的诊断, 采取的治疗方式也截然不同。临床上往往会遇到局部无红肿、窦道等明显症状的低毒性感染性骨不连, 如果无法确诊, 会对手术前的规划造成极大的不便。因此早期准确诊断与合理规范治疗是提高治愈率、降低复发率与致残率、恢复肢体功能、改善患者生活质量的关键^[2]。现今诊断低毒性感染性骨不连的“金标准”是术中组织病理学检查。但是该方法操作困难、耗时较长且具有创伤性, 往往会影响患者的早期诊断及治疗^[3]。目前血液学检查如

基金项目: 江苏省博士后科研资助计划(编号: 2018K244C)
Fund program: Provided by Postdoctoral Research Foundation of Jiangsu Province(No.2018K244C)
通讯作者: 张国磊 E-mail: 541195937@qq.com
Corresponding author: ZHANG Guo-lei E-mail: 541195937@qq.com

白细胞总数 (total leukocyte count, TLC), 血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 及 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等临床上协助术前诊断低毒性感染性骨不连的首选^[4]。然而这些血液学检查的敏感性和特异性仍有待提高。D-二聚体作为纤维蛋白溶解的特异性标志物, 在炎症或血栓形成等疾病中增加^[5]。近来有研究发现当体内发生感染时, 在损伤内皮细胞和活化血小板水平单核细胞的过程中, 会引起纤溶系统的异常, 从而导致血浆 D-二聚体水平的增加^[6-7]。Shahi 等^[8]研究证实 D-二聚体可以作为术前预测关节假体周围感染的指标。目前尚没有比较 D-二聚体与 TLC、CRP、ESR 在低毒性感染性骨不连术前诊断中的相关研究。因此, 本研究目的是探讨 D-二聚体水平与低毒性感染性骨不连之间的关系, 及其术前诊断的可靠性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准: 年龄≥18 岁; 首次治疗局部无伤口及窦道的骨不连患者。排除标准: 年龄<18 岁; 合并其他部位感染性疾病, 如皮肤软组织感染、尿路感染、呼吸道感染等; 近期接受抗生素或抗凝治疗; 患有凝血功能障碍病史如静脉血栓、瘀斑或患有心脏瓣膜病、肿瘤等; 临床资料缺失或不愿意参与者。

1.2 研究对象

本研究已获得徐州中心医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意并签署知情同意书。回顾性分析 2015 年 6 月至 2020 年 1 月在徐州中心医院骨科收治的骨不连患者, 共 116 例患者符合标准并被纳入研究, 其中男 91 例, 女 25 例; 年龄 18~65 (45.3±11.2) 岁。根据诊断标准, 其中骨不连诊断标准是影像学表明至少 3 个月没有骨折愈合进展, 或 9 个月后骨折仍没有愈合^[9]; 感染性骨不连诊断标准根据 AO/ASIF 标准定义, 术中样本的至少 2 次培养出相同的生物, 则诊断为感染阳性^[10], 将患者分为低毒性感染性骨不连组 31 例和无菌性骨不连组 85 例。

1.3 研究方法

1.3.1 记录基线数据 收集患者入院时的一般情况包括性别, 年龄, 体质量指数 (body mass index, BMI), 吸烟史, 糖尿病病史, 患病部位。

1.3.2 入院时炎性指标 记录入院时血液学检查指标包括 D-二聚体、TLC、CRP 和 ESR。

1.3.3 术后随访 每位患者均获得随访, 随访时间为 12~24 (11.5±4.3) 个月。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理, 连续性变量采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 采用 *t* 检

验; 分类变量采用计数进行统计描述, 采用 χ^2 检验。所有血液学检查结果取中位数, 采用 Mann-Whitney *U* 非参数检验对连续变量进行比较, 将分类变量与 M-W 检验进行比较。通过计算约登指数 [*J*=(敏感性+特异性)-1] 确定诊断感染性骨不连的各血液学标志物的最佳截断值, 受试者工作特性曲线 (receiver operating curve, ROC) 曲线的面积 (area under the curve, AUC) 确定各项指标预测感染性骨不连的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 116 例首次治疗的骨不连患者, 其中低毒性感染性骨不连组 31 例, 无菌性骨不连组 85 例; 男 91 例, 女 25 例; 年龄 16~65 (45.3±11.2) 岁。骨不连部位: 胫骨 (68 例), 股骨 (24 例), 肱骨 (15 例), 锁骨 (4 例), 舟状骨 (3 例), 尺桡骨 (2 例)。两组患者临床资料比较见表 1, 低毒性感染性骨不连组患者入院时 D-二聚体、TLC、CRP 和 ESR 均明显高于无菌性骨不连组 (*P*<0.05)。

2.2 比较 D-二聚体、TLC、CRP、ESR 对低毒性感染性骨不连的诊断价值

ROC 曲线见图 1, AUC 值由高到低: D-二聚体>ESR>CRP>TLC (见表 2)。最佳截断值分别为 D-二聚体 1.57 μg/L, ESR 18.3 mm/h, CRP 14.35 mg/L, TLC $7.85 \times 10^9 / L$ 。D-二聚体相应的敏感度为 78.3%, 特异度为 84.2%, 而 ESR 分别为 69.1%, 75.3%, CRP 分别为 51.5%, 64.9%, TLC 分别为 38.2%, 55.7%, 见表 2。

3 讨论

骨不连治疗方案主要取决于是否合并感染。感染性骨不连如果不能得到及时地诊断和治疗, 极易导致患肢感染迁延不愈、永久性功能丧失、截肢, 甚至患者死亡^[11]; 同时, 也会给患者及其家庭带来沉重的社会、经济负担^[12]。目前感染性骨不连治疗需要分期多次治疗, 首先需要去除内植物、对感染灶进行彻底地清创和结合局部抗生素治疗, 待感染控制后再进一步治疗; 而无菌性骨不连仅需植骨、增加固定稳定性等治疗方式^[13]。局部无明显症状如红肿、窦道的的低毒性感染性骨不连需要术中标本组织病理学检查进行确诊, 但该方法有创, 且对术前诊疗无指导作用。现今临床上常通过血液学检查如 TLC、ESR 及 CRP 用于感染性骨不连的术前诊断。然而随着局部无明显红肿、窦道等症状的低毒性感染性骨不连逐渐增多, 也影响了这些血液学检查结果的准确性^[14]。因此早期准确诊断及合理规范治疗是诊治低毒性感染性骨不连的关键。本研究通过回顾分析 2015 年至 2020 年徐州中心医院收治的部分骨不连病例, 分析

表 1 两组骨不连患者基线资料及血液学检查结果比较

Tab.1 Comparison of baseline data and hematological examination results between two groups of patients with nonunion

变量	低毒性感染性骨不连组(31 例)	无菌性骨不连组(85 例)	检验值	P 值
女性(例)	7	18	$\chi^2=0.026$	1.000
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	44.9 $\pm$ 15.0	46.5 $\pm$ 13.3	$t=-0.724$	0.309
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.1 $\pm$ 3.7	23.8 $\pm$ 3.5	$t=0.658$	0.425
吸烟(例)	5	20	$\chi^2=0.736$	0.455
糖尿病(例)	4	16	$\chi^2=0.558$	0.584
骨不连部位(下肢)(例)	25	67	$\chi^2=0.046$	1.000
TLC(中位数, $\times 10^9/L$)	7.5	6.3	M-W 法	0.047
ESR(中位数, mm/h)	21	5	M-W 法	<0.01
CRP(中位数, mg/L)	12.1	5.8	M-W 法	0.02
D-二聚体(中位数, $\mu g/L$)	2.6	0.7	M-W 法	<0.01

注: BMI 为体质质量指数, TLC 为白细胞计数, ESR 为红细胞沉降率, CRP 为 C-反应蛋白, M-W 法为 Mann-Whitney U 检验
Note: BMI is body mass index, TLC is total leukocyte count, ESR is erythrocyte sedimentation rate, CRP is C-reactive protein, M-W is Mann-Whitney U test

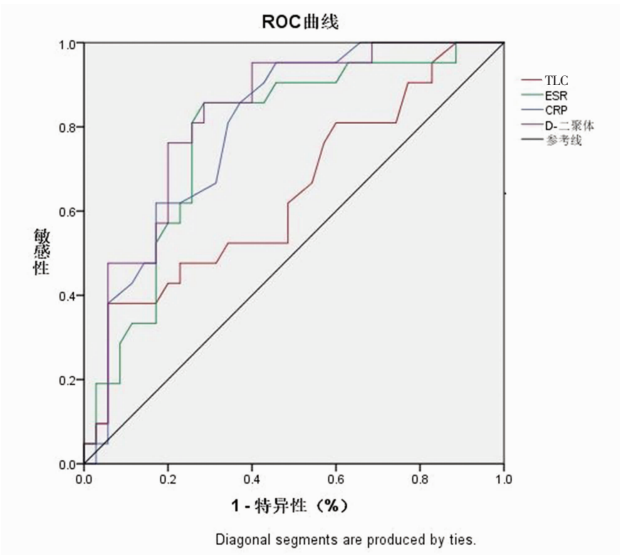


图 1 D-二聚体、TLC、CRP 和 ESR 的 ROC 曲线 ROC 为受试者工作特性曲线, TLC 为白细胞计数, ESR 为红细胞沉降率, CRP 为 C 反应蛋白
Fig.1 ROC curve of D-diamer, TLC, CRP, and ESR. ROC is the receiver operating characteristic curve, TLC is total leukocyte count, ESR is erythrocyte sedimentation rate, CRP is C-reactive protein

低毒性感染性骨不连组和无菌性骨不连组之间术前炎性指标的差异, 及其术前诊断可靠性。
TLC、CRP 和 ESR 是临床上最常用于诊断炎症性疾病和评估预后的指标。然而, 生理应激、治疗和创伤等因素都可能导致 TLC、CRP 和 ESR 升高, 因此在术前诊断低毒性感染性骨不连中存在局限性^[15]。在本的研究中 TLC、CRP 及 ESR 对低毒性感染性骨不连的术前诊断价值均不高, 这一结果与既往研究结果类似^[16]。TLC 的最佳截断值为 >7.85 ×

表 2 两组骨不连患者 D-二聚体、TLC、CRP 和 ESR 对低毒性感染性骨不连的诊断价值比较

Tab.2 Comparison of D-dimer, TLC, CRP and ESR in the diagnosis of low toxic infectious bone nonunion between two groups of patients with nonunion

变量	AUC	AUC 95%CI	最佳截断值	敏感度	特异度
TLC	0.582	0.439–0.802	7.85 $\times 10^9/L$	0.382	0.557
CRP	0.673	0.550–0.803	12.35 mg/L	0.515	0.649
ESR	0.741	0.593–0.874	18.3 mm/h	0.691	0.753
D-二聚体	0.826	0.617–0.903	1.57 g/L	0.783	0.842

注: AUC 为曲线下面积, TLC 为白细胞计数, ESR 为红细胞沉降率, CRP 为 C-反应蛋白
Note: AUC is area under curve, TLC is total leukocyte count, ESR is erythrocyte sedimentation rate, CRP is C-reactive protein

10⁹/L, 敏感性为 0.382, 特异性为 0.557。CRP 截断值 >12.35 mg/L 为最佳界限, 敏感性为 0.515, 特异性为 0.649; ESR 的最佳截断值为 >18.3 mm/h, 敏感性为 0.691, 特异性为 0.753; AUC 从高到低分别为 ESR (0.741) > CRP (0.673) > TLC (0.582)。
D-二聚体是纤维蛋白溶解过程中的产物, 早期被广泛应用于静脉血栓栓塞患者的筛查, 然而临床诊断价值较低^[17–19]。近来, 越来越多的研究证实 D-二聚体在检测全身炎症和感染方面具有一定的优势。Kinasewitz 等^[20]研究报道 D-二聚体具有预测重症监护室患者患有脓毒症的作用。而刘永裕等^[21]通过回顾性研究分析发现 D-二聚体在慢性髋关节假体周围感染中的诊断价值优于其他炎性指标 (TLC、CRP 和 ESR)。本研究首次通过研究 D-二聚体在低

毒性感染性骨不连患者术前诊断中的价值,发现 D-二聚体的诊断价值要高于其他炎性指标,D-二聚体的最佳截断值为 1.57 g/L,敏感性为 0.783,特异性为 0.842,其 AUC 最高,为 0.826。

综上所述,本研究发现 D-二聚体在低毒性感染性骨不连的术前诊断价值优于其他血液学检查指标(TLC、CRP 和 ESR),D-二聚体的最佳截断值 > 1.57 g/L,敏感性为 0.783,特异性为 0.842;通过联合 D-二聚体与其他血液学检查指标,有利于提高术前诊断低毒性感染性骨不连的可靠性,为进一步治疗提供更可靠的依据。

参考文献

[1] 刘亮,栗树伟,李岩,等.骨搬运技术与骨诱导膜技术治疗感染性骨不连的疗效分析[J].中华创伤骨科杂志,2017,19(1):81-84.
LIU L,LI SW,LI Y,et al. Analysis of the curative effect of bone transport technology and bone induction membrane technology in the treatment of infectious nonunion[J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi,2017,19(1):81-84. Chinese.

[2] Metsemakers WJ,Morgenstern M,McNally MA,et al. Fracture-related infection;a consensus on definition from an international expert group[J]. Injury,2018,49(3):505-510.

[3] Barrack RL,Jennings RW,Wolfe MW,et al. The coventry award. The value of preoperative aspiration before total knee revision[J]. Clin Orthop Relat Res,1997,(345):8-16.

[4] Wang S,Yin P. Evaluating the use of serum inflammatory markers for preoperative diagnosis of infection in patients with nonunions[J]. 2017,2017:9146317.

[5] 牛辉,鲍朝辉,高乾坤,等. D-二聚体联合 Wells 评分在脊柱手术后深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 实验与检验医学,2020,38(2):266-268.
NIU H,BAO ZH,GAO QK,et al. Application value of D-dimer combined with Wells score in the diagnosis of deep venous thrombosis after spinal surgery[J]. Shi Yan Yu Jian Yan Yi Xue,2020,38(2):266-268. Chinese.

[6] Davalos D,Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. Semin Immunopathol,2012,34(1):43-62.

[7] Nodzo SR,Westrich GH,Henry MW,et al. Clinical analysis of propionibacterium acnes infection after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty,2016,31(9):1986-1989.

[8] Shahi A,Kheir MM,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.

[9] Bell A,Templeman D,Weinlein JC. Nonunion of the femur and tibia:An update[J]. Orthop Clin North Am,2016,47(2):365-375.

[10] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组,中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组,中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专家委员会,等.中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018 版)[J].中华创伤骨科杂志,2018,20(11):929-936.
Orthopedic trauma group,orthopedic Orthopedic Society of Chi-

nese Medical Association,external fixation and limb reconstruction group,orthopedic Orthopedic Society of Chinese Medical Association,Expert Committee on wound infection,trauma surgeons society of Chinese Medical Association,et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of infection after fracture internal fixation in China (2018 Edition)[J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi,2018,20(11):929-936. Chinese.

[11] Bonneville P. Operative treatment of early infection after internal fixation of limb fractures (exclusive of severe open fractures)[J]. Orthop Traumatol Surg Res,2017,103(1s):S67-S73.

[12] 王军松,郭徽,康晓琦,等.开放性肢体骨折内固定术后感染患者的 ESR 与 CRP 和 WBC[J].中华医院感染学杂志,2020,30(12):1851-1855.
WANG JS,GUO H,KANG XQ,et al. ESR,CRP and WBC in patients with infection after internal fixation of open limb fracture[J]. Zhonghua Yi Yuan Gan Ran Xue Za Zhi,2020,30(12):1851-1855. Chinese.

[13] Metsemakers WJ,Kuehl R,Moriarty TF,et al. Infection after fracture fixation:Current surgical and microbiological concepts[J]. Injury,2018,49(3):511-522.

[14] Morgenstern M,Kuhl R,Eckardt H,et al. Diagnostic challenges and future perspectives in fracture-related infection[J]. Injury,2018,49 Suppl 1:S83-s90.

[15] 郑天雷,毕龙,袁志.骨折内固定术后感染诊治研究进展[J].中华创伤杂志,2019,35(2):178-183.
ZHENG TL,BI L,YUAN Z. Research progress in diagnosis and treatment of infection after fracture internal fixation[J]. Zhonghua Chuang Shang Gu Ke Za Zhi,2019,35(2):178-183. Chinese.

[16] Moghaddam A,Weis J,Haubruck P,et al. Evaluation of the clinical use of the ETN protect? In non-union therapy[J]. Injury,2019,50 Suppl 3:32-39.

[17] Bounameaux H,de Moerloose P,Perrier A,et al. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism:An overview[J]. Thromb Haemost,1994,71(1):1-6.

[18] Hansrani V,Khanbhai M,McCollum C. The diagnosis and management of early deep vein thrombosis[J]. Adv Exp Med Biol,2017,906:23-31.

[19] Palareti G,Legnani C,Cosmi B,et al. Risk of venous thromboembolism recurrence:High negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped[J]. Thromb Haemost,2002,87(1):7-12.

[20] Kinasewitz GT,Yan SB,Basson B,et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis,regardless of causative micro-organism [isrctn74215569][J]. Crit Care,2004,8(2):R82-90.

[21] 刘永裕,徐景利,林天烨,等. D-二聚体诊断髋关节置换后慢性假体周围感染的敏感性和特异性[J].中国组织工程研究,2021,25(12):1853-1857.
LIU YY,XU JL,LIN TY,et al. Sensitivity and specificity of D-dimer in diagnosis of chronic periprosthetic infection after hip replacement[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu,2021,25(12):1853-1857. Chinese.

(收稿日期:2021-07-20 本文编辑:王玉蔓)