

外周血淋巴细胞总数在颈椎术后感染早期诊断中的应用价值

郑超君, 邵明昊, 吕飞舟, 马晓生, 夏新雷, 朱巍, 王洪立, 姜建元

(复旦大学附属华山医院骨科 200040 上海市)

【摘要】目的:探讨外周血中淋巴细胞总数在颈椎术后手术部位感染(surgical site infection, SSI)早期诊断中的应用价值。**方法:**回顾性分析复旦大学附属华山医院脊柱外科 2001 年 1 月~2015 年 10 月收治的颈椎术后 SSI 患者 18 例(浅表切口感染 7 例, 深部切口感染 11 例), 以及性别、年龄、症状及手术方式相同的术后未感染患者 47 例。所有研究对象术前及术后 3d 检测并分析体温、外周血中白细胞总数、中性粒细胞总数、淋巴细胞总数、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等参数。绘制术后 3d 工作特征曲线(ROC 曲线), 并计算各项参数曲线下面积(AUC); 同时, 使用约登指数分析各项参数的最佳临界值。采用 SPSS 12.0 统计软件对测量数据进行统计分析。**结果:**术前, 仅深部切口感染患者的淋巴细胞总数较非感染患者出现显著减少($P=0.01$)。术后 3d, 浅表切口感染与深部切口感染患者的淋巴细胞总数均较术后未感染患者出现明显下降($P=0.02$); 除此之外, 仅深部切口感染患者的 CRP 及 ESR 值较未感染患者出现异常升高($P=0.00$)。根据术后 3d 的 ROC 曲线, 仅淋巴细胞总数($P=0.00$)与 CRP($P=0.01$)对颈椎术后 SSI 具有诊断价值。相较于 CRP(0.71), 淋巴细胞总数的 AUC 值(0.97)明显较大。同时, 淋巴细胞总数的约登指数(0.944; 临界值 $1.31 \times 10^9/L$)也明显大于 CRP(0.424; 临界值 14.7 mg/L)。**结论:**颈椎术后围手术期淋巴细胞总数的异常减少与颈椎术后 SSI 的产生存在明显的相关性。术后早期, 检测外周血中淋巴细胞总数有助于早期诊断颈椎术后 SSI, 为预防及尽早针对性应用抗生素治疗颈椎术后 SSI 提供可靠依据。

【关键词】 颈椎手术; 手术部位感染; 淋巴细胞

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.12.05

中图分类号: R619 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2017)-12-1087-05

The application of Peripheral blood lymphocyte in early diagnosis of spinal postoperative surgical site infection/ZHENG Chaojun, SHAO Minghao, LÜ Feizhou, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2017, 27(12): 1087-1091

【Abstract】 Objectives: To explore the early diagnostic value of peripheral blood lymphocyte in evaluating cervical SSI. **Methods:** A total of 18 patients with cervical SSI (from Huashan hospital of Fudan university, 2001.1-2015.10) and age-and height-match 47 patients without SSI were analyzed retrospectively in this study. All patients were retrospectively analyzed white blood cells, neutrophils, lymphocytes, erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C-reactive protein(CRP) before operation and 3 days after surgery. Receiver operating characteristic curve(ROC) of the above-mentioned parameters in postoperative 3 days was analyzed, and the area under curve(AUC) was measured. Furthermore, the critical value of each measurements was measured by using Youden index. All data were analyzed by SPSS 12.0. **Results:** Preoperatively, only lymphocytes in deep SSI patient group decreased significantly compared to the patients without SSI ($P=0.01$). Postoperatively, the lymphocytes of both superficial and deep SSI were significantly lower than those of the patients without SSI ($P=0.02$). In addition, compared to those without SSI, only CRP and ESR in the patients with deep SSI were

基金项目:上海市科学技术委员会项目(14140903800);上海市卫生计生委科研课题(201540263);上海市卫生系统重要疾病联合攻关项目(2014ZYJB0008)

第一作者简介:男(1984-),主治医师,硕士研究生,研究方向:脊柱外科,神经电生理

电话:(021)52887126 E-mail:countd2388@163.com

通讯作者:姜建元 E-mail:jjy@fudanspine.com

demonstrated to be abnormally increased($P=0.00$). According to ROC curve, both CRP($P=0.01$) and lymphocytes ($P=0.00$) had significant diagnosis value in evaluating cervical SSI($P<0.05$). Compared to the AUC(0.71) of CRP, lymphocytes had relatively larger AUC(0.97), and Youden index of lymphocytes(0.944; critical value $1.31\times10^9/L$) was also larger than that of CRP(0.424; critical value 14.7mg/L). **Conclusions:** There was a close relationship between abnormal changes of lymphocytes and the occurrence of spinal postoperative SSI. Early postoperative observation of abnormal degree in the peripheral blood lymphocytes can effectively predicting the occurrence of SSI.

[Key words] Cervical surgery; Surgical site infection; Lymphocytes

[Author's address] Department of Orthopaedic, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China

手术部位感染(surgical site infection, SSI)是颈椎术后较为严重的并发症之一,既往文献证实颈椎术后 SSI 的发生率大致为 2.75%^[1-3]。由于解剖结构的特殊性,颈椎术后 SSI 极易转变为迟发性深部感染、造成迁延不愈^[3-5]。淋巴细胞是细胞免疫的重要组成部分,Labler 及 Takahashi 等学者的研究^[6,7]都证实了其在预防术后 SSI 中的重要作用。可惜的是,至今仍缺乏相关研究证实淋巴细胞总数在早期诊断颈椎术后 SSI 中的应用价值。在本次研究中,我们尝试对颈椎术后 SSI 患者早期外周血中淋巴细胞总数的变化进行分析,以探讨外周血中淋巴细胞总数在颈椎术后 SSI 早期诊断中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本次回顾性研究共涉及颈椎术后 SSI 患者 18 例(A 组)(表 1),所有患者皆为 2001 年 1 月~2015 年 10 月间于复旦大学附属华山医院脊柱外科中心就诊,并行颈椎手术治疗的患者。其中,浅表切口感染(感染位于深筋膜浅面)患者 7 例(A1 组),深部切口感染(感染位于深筋膜深面)患者 11 例(A2 组)。按分层随机原则,从同年龄阶段、同时间段进行颈椎手术、术后手术部位未出现感染的患者中挑选出 47 例患者作为对照组 (B 组)(表 1)进行研究。上述两组患者术前均无全身或局部活动性感染病灶,常规于术前 30min 及术后 1~2d 静脉应用一代头孢预防感染。

在 A 组中,14 例患者通过清创证实手术部位存在感染灶,其中 5 例患者微生物培养阳性;1 例患者通过深部负压引流液培养阳性明确感染诊断;3 例患者由于术后伤口周围局部压痛明显且穿刺见脓液而明确感染诊断,其中微生物培养阳

性者 1 例。

患者存在下述情况则排除出本次研究:(1)脊柱原发疾病涉及感染者,包括脊柱结核、脓肿等;

表 1 颈椎术后感染患者与未感染患者临床资料

Table 1 Clinical data of both infection group and non-infection group after cervical surgery

	A组 (n=18) Group A	B组 (n=47) Group B
性别(男/女) Sex (male/female)	15/3	38/9
年龄 Age (years)	56.6±14.5 (14~75)	55.6±14.9 (19~81)
身高 Height (cm)	165.5±8.3 (155~180)	165.3±8.7 (150~180)
BMI指数 BMI index	28.0±7.3 (17~38)	25.8±6.1 (18~40)
疾病种类(例) Type of diseases (cases)		
颈椎病 Cervical spondylopathy	11	26
颈椎外伤 Cervical trauma	4	10
颈椎肿瘤 Cervical tumor	1	3
平山病 Hirayama disease	2	8
手术入路(例) Surgical Approach(cases)		
前路 Anterior	3	10
后路 Posterior	12	29
前路+取骨区 Anterior + donor site	2	8
病原菌 Pathogenic bacteria		
铜绿假单胞菌 Pseudomonas aeruginosa	1	/
阴沟肠杆菌 Enterobacter cloacae	1	/
表面葡萄球菌 Staphylococcus epidermidis	3	/
金黄色葡萄球菌 Staphylococcus aureus	1	/
白色念珠菌 Candida albicans	1	/

(2)入院前即存在感染者;(3)渗出为切口线结反应、脂肪液化或脑脊液漏所致;(4)渗出为植骨后排斥反应所致;(5)脊柱术后其他部位或器官所引起的感染。

1.2 研究方法

所有研究对象分别于术前清晨测量体温、取空腹外周静脉血进行血常规检查;术后 3d,重复上述检测,同时检测红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate,ESR)及 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)等参数。以术后 3d A 组及 B 组患者为分析对象,绘制术后 3d 体温、淋巴细胞总数、白细胞总数、中性粒细胞总数、CRP 值及 ESR 值等各项参数的工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC 曲线),并计算曲线下面积(area under the curve,AUC)及约登指数(Youden index),同时明确相关指标的临界值。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 12.0 进行统计学分析。采用对比 t 检验分析 A1 组、A2 组与 B 组患者体温、白细胞总数、中性粒细胞总数与淋巴细胞总数在术前与术后 3d 是否存在统计学差异。采用单因素方差分析比较 A1 组、A2 组与 B 组研究对象,在术前或术后 3d 淋巴细胞总数、ESR、CRP、白细胞总数、中性粒细胞总数及体温等参数之间是否存在统计学差异(采用 LSD 法进行组间两两比较)。同时,采用卡方检验分析术后 3d 淋巴细胞总数与 CRP 等参数在诊断颈椎术后 SSI 时敏感性是否存在差

异。定义 $P<0.05$ 时存在统计学差异。

2 结果

本次研究共纳入 47 例颈椎术后未感染患者及 18 例颈椎术后 SSI 患者,相关测量数据见表 2。

术前,体温($P=0.70$)、白细胞总数($P=0.24$)及中性粒细胞总数($P=0.28$)等参数在 A1 组、A2 组及 B 组患者之间不存在统计学差异;尽管 A1 组患者淋巴细胞总数较 B 组患者不存在明显差异($P=0.29$),但 A2 组患者的淋巴细胞总数在术前便较 B 组患者明显减少($P=0.01$)。

术后 3d,三组患者体温、白细胞总数及中性粒细胞总数皆较术前发生明显改变($P=0.00$),淋巴细胞总数仅在 A 组患者中出现了明显改变(A1 组: $P=0.02$;A2 组: $P=0.02$)。同时,A1 及 A2 组患者的淋巴细胞总数均显著低于 B 组患者($P=0.00$)。而在其他相关参数中,仅 A2 组患者的 CRP 及 ESR 值较 B 组患者存在异常升高($P=0.00$)。

根据术后 3d ROC 曲线分析:在术后 3d,仅淋巴细胞总数($P=0.00$)与 CRP($P=0.01$)对颈椎术后 SSI 具有诊断价值。相较于 CRP(0.71),淋巴细胞总数的 AUC 值(0.97)明显较大(图 1)。同时,淋巴细胞总数的约登指数(0.944;临界值 $1.31 \times 10^9/L$)也明显大于 CRP(0.424;临界值 $14.7mg/L$) (图 1)。因此,术后 3d 时如 $CRP>14.7mg/L$ 和/或淋巴细胞总数 $<1.31 \times 10^9/L$,则高度怀疑颈椎术后患者存在 SSI。据此可知在本组数据中,颈椎术后

表 2 手术前后各项指标比较

Table 2 Comparing the pre- and post-operative indicator

	B组(n=47) Group B		A1组(n=7) Group A1		A2组(n=11) Group A2	
	术前 Preoperative	术后 3d 3 days after operation	术前 Preoperative	术后 3d 3 days after operation	术前 Preoperative	术后 3d 3 days after operation
淋巴细胞($\times 10^9/L$) Lymphocyte	2.2 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.7	0.8 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.6	0.9 $\pm$ 0.4
白细胞($\times 10^9/L$) White blood cell	6.6 $\pm$ 2.0	10.2 $\pm$ 2.4	5.3 $\pm$ 1.4	10.4 $\pm$ 1.5	6.5 $\pm$ 1.8	10.9 $\pm$ 2.8
中性粒细胞($\times 10^9/L$) Neutrophils	3.0 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 2.1	3.3 $\pm$ 1.0	8.1 $\pm$ 1.9	2.9 $\pm$ 0.3	8.6 $\pm$ 2.9
C反应蛋白(mg/L) CRP	/	17.6 $\pm$ 16.3	/	18.2 $\pm$ 9.7	/	39.9 $\pm$ 27.6
血沉(mm/h) ESR	/	14.9 $\pm$ 7.3	/	13.3 $\pm$ 11.9	/	28.0 $\pm$ 16.2
体温($^{\circ}C$) Temperature	36.9 $\pm$ 0.2	37.4 $\pm$ 0.2	36.9 $\pm$ 0.2	37.5 $\pm$ 0.4	36.8 $\pm$ 0.2	37.7 $\pm$ 0.6

注:“/”指 2001~2015 年,我院脊柱手术患者术前尚未开展 CRP 及血沉等指标的检测

Note: SSI, surgical site infection; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein

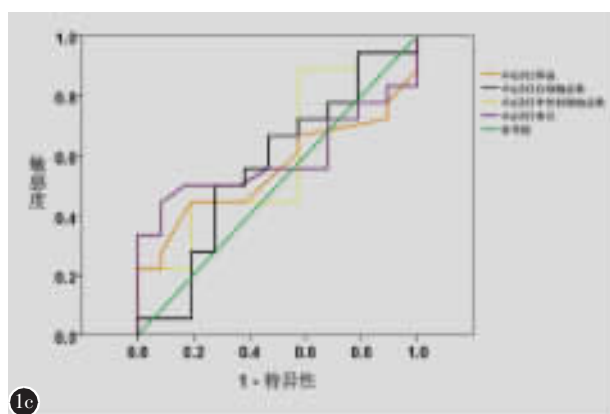
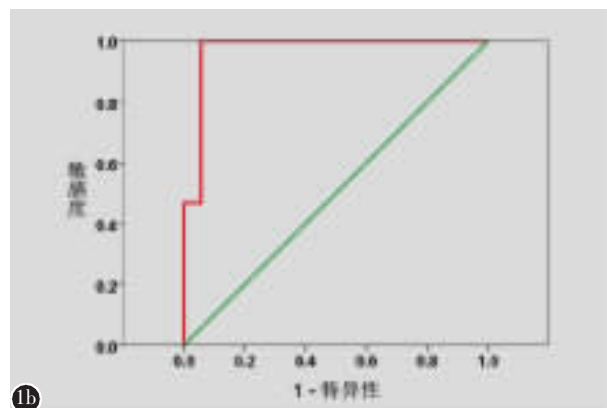
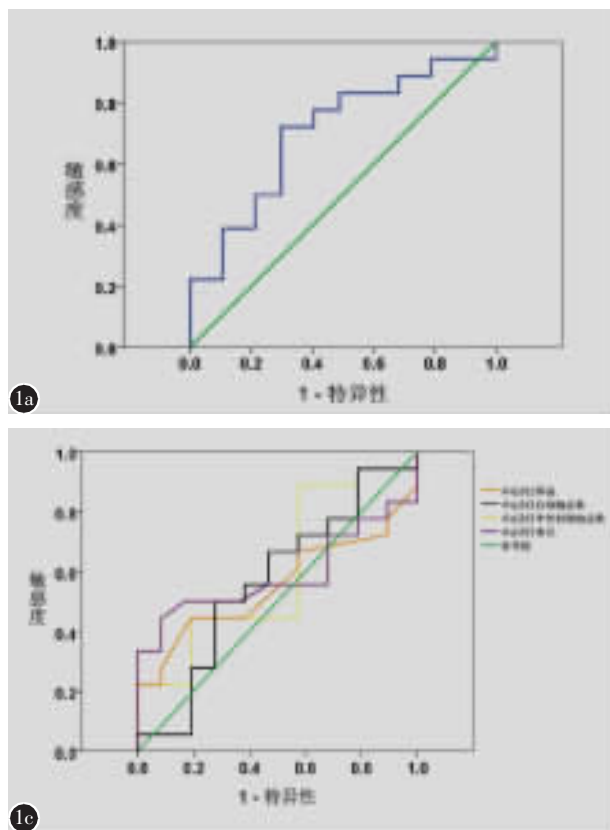


图 1 术后 3d ROC 曲线 a C 反应蛋白的术后 3d ROC 曲线 ($P=0.01$) b 淋巴细胞总数的术后 3d ROC 曲线 ($P<0.01$) c 体温 ($P=0.51$)、白细胞总数 ($P=0.41$)、中性粒细胞总数 ($P=0.20$)、血沉 ($P=0.28$) 等的术后 3d ROC 曲线。淋巴细胞总数的曲线下面积值 (AUC 值) (0.97) 明显大于 C 反应蛋白 (0.71)

Figure 1 The postoperative 3d ROC curve a The postoperative 3d ROC curve of C-reactive protein b The postoperative 3d ROC curve of total lymphocyte c The postoperative 3d ROC curve of body temperature, total white blood cell, total number of neutrophils and

erythrocyte sedimentation rate (ESR). The postoperative 3d ROC curve of total lymphocyte was significantly greater than that of C-reactive protein

3d 时,有 10/11 (90.9%) 例 A2 组患者淋巴细胞总数异常降低,而 CRP 则在 8/11 (72.7%) 例 A2 组患者中存在异常升高 ($P>0.05$);在 7 例 A1 组患者中,所有研究对象的淋巴细胞总数都出现了异常降低 (7/7, 100%),而 CRP 则仅在 5/7 (71.4%) 例患者中出现了异常升高 ($P>0.05$)。

3 讨论

在本次研究中,通过 ROC 曲线分析证实,相较于其他常用颈椎术后 SSI 相关指标,淋巴细胞总数在早期诊断颈椎术后 SSI 方面具有更高的准确性。

淋巴细胞主要由 B 细胞及 T 细胞 (CD4/CD8) 组成,两者分别为细胞免疫与体液免疫的重要组成部分。因此,外周血中淋巴细胞总数的减少,尤其是辅助 T 细胞及辅助 T 细胞/抑制 T 细胞比值的减少,即代表了体液免疫功能的下降,而这往往会导致白细胞介素-2 的分泌下降,进而使机体处于潜在的免疫抑制状态^[8]。在此状态下,尽管人体本身可能并不会出现明显的异常表现(体温升高、

局部伤口红肿热痛等),甚至可能感染相关炎症指标也仍然位于正常范围内。但实际上,机体抵抗致病菌的能力已显著下降,因而 SSI 风险势必远高于淋巴细胞总数正常的人群。2006 年,Labler 等学者便通过临床研究证实:围手术期,淋巴细胞总数降低的患者存在较高的 SSI 风险^[6]。在本次研究中,部分深部切口感染患者在术前便存在明显的淋巴细胞总数的下降更充分验证了上述说法。

ROC 曲线证实:术后 3d 时,白细胞总数、中性粒细胞总数、ESR 以及体温等参数对于颈椎术后 SSI 并不具有诊断价值,相类似的情况在既往文献也时有报道。Hadjipavlou 等学者证实,在 SSI 患者中,即使病情严重,也仅有约 50% 的患者会出现明显的白细胞或/和中性粒细胞的升高^[9]。Chahoud 等则发现,尽管 ESR 在诊断 SSI 时的敏感性高达 80%^[10],但极长的代谢周期常使得临床医生很难在短期内观察到 ESR 的周期性变化进而早期诊断 SSI^[11,12];并且,ESR 还极易受流体状态、年龄、营养及抽血时间(抽血应在 30s 内完成,否则影响结果)等因素的影响,进而干扰 SSI 的诊

断^[13]。同样的, 尽管早期研究证实: 脊柱术后 SSI 患者绝大多数都存在 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 、甚至 $>39^{\circ}\text{C}$ 的高热, 且在术后 2~3d 便可能出现体温的明显升高^[14,15], 但近期 Pappou 及 Dall 等的研究却证实, 对于 SSI 患者, 即使是以全身症状为主要表现的深部切口感染患者, 出现发热的概率也仅为 40% 左右, 远低于既往结果^[16,17]。

究其原因可能有两点: (1) 手术本身创伤及术后应激反应等的干扰造成了所有脊柱患者在术后都会出现异常的感染相关指标的改变, 由于在术后 3d 这一较短的时间段内, 几乎所有的炎症相关因子都正处于上升阶段或者启动阶段, 因而导致临床医生无法将术后早期感染所造成的外周血炎症指标异常改变与术后正常的炎症指标改变有效区分; (2) 由于手术后即刻便会出现炎性细胞及因子的改变, 尤以 B 细胞及 T 细胞所介导的非特异性细胞及体液免疫功能的减退最为明显, 从而造成机体在术后 3~4d、甚至更长的时间段内处于免疫功能不全状态, 此时无论发热、还是各类感染相关炎症指标都会明显受到抑制, 从而导致了利用上述指标进行诊断较为困难^[7]。

相比于上述参数, CRP 具有较短的规律性变化周期: 术后 CRP 会快速上升, 约 2~3d (平均 2.7d) 达至峰值, 随后快速下降, 以一级动力学消除, 峰值后半衰期约为 2.6d, 约在术后 10~14d 恢复至正常水平^[12]。然而, 较高的诊断敏感性却并不代表 CRP 就具有较高的诊断准确率。相关研究反而发现: 尽管 CRP 在诊断 SSI 时的敏感性高达 95%, 但其阳性预测值仅为 31%, 因此极易导致假阳性诊断的出现^[10]。

综上所述, 作为反映机体免疫功能的重要指标, 颈椎术后围手术期淋巴细胞总数的异常减少与颈椎术后 SSI 的产生存在明显的相关性。术后早期, 观测外周血中淋巴细胞总数有助于早期诊断颈椎术后 SSI, 为预防及尽早针对性应用抗生素治疗颈椎术后 SSI 提供可靠依据。

4 参考文献

1. Gruskay J, Kepler C, Smith J, et al. Is surgical case order associated with increased infection rate after spine surgery [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(13): 1170-1174.
2. Iida Y, Inoue Y, Hasegawa K, et al. Evaluation of antimicrobial prophylaxis against postoperative infection after spine surgery: Limit of the first generation cephem [J]. *J Infect*

3. Chemother, 2016, 22(3): 157-161.
4. Elewski BE. Clinical diagnosis of common scalp disorders[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2005, 10(3): 190-193.
5. Schmidt M, Maxime V, Pareire F, et al. A lethal case of meningitis due to *Lactobacillus rhamnosus* as a late complication of anterior cervical spine surgery [J]. *J Infect*, 2011, 62(4): 309-310.
6. Ang BS, Ngan CC. *Eikenella corrodens* discitis after spinal surgery: case report and literature review[J]. *J Infect*, 2002, 45(4): 272-274.
7. Labler L, Keel M, Trentz O, et al. Wound conditioning by vacuum assisted closure(V.A.C.) in postoperative infections after dorsal spine surgery[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(9): 1388-1396.
8. Takahashi J, Shono Y, Hirabayashi H, et al. Usefulness of white blood cell differential for early diagnosis of surgical wound infection following spinal instrumentation surgery [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(9): 1020-1025.
9. Bone RC. Sir Issac Newton, sepsis, SIRS and CSRS[J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(7): 1125-1128.
10. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, et al. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2000, 25(13): 1668-1679.
11. Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS. Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2014, 1: 7.
12. Kapp JP, Sybers WA. Erythrocyte sedimentation rate following uncomplicated lumbar disc operations [J]. *Surg Neurol*, 1979, 12(4): 329-330.
13. Thelander U, Larsson S. Quantitation of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate after spinal surgery [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1992, 17(4): 400-404.
14. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(48): 487-490.
15. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. *Am J Infect Control*, 1992, 20(5): 271-274.
16. Keller RB, Pappas AM. Infection after spinal fusion using internal fixation instrumentation [J]. *Orthop Clin North Am*, 1972, 3(1): 99-111.
17. Dall BE, Rowe DE, Odette WG, et al. Postoperative discitis. Diagnosis and management[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1987, 224: 138-146.
18. Pappou IP, Papadopoulos EC, Sama AA, et al. Postoperative infections in interbody fusion for degenerative spinal disease [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 444: 120-128.

(收稿日期: 2017-10-07 修回日期: 2017-11-20)

(英文编审 郑国权/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)