

D-乳酸在关节假体周围感染诊断中的作用与研究进展



李智卓^{1#}, 时利军^{2#}, 孙伟³

1. 北京大学中日友好临床医学院骨科 (北京 100029)
2. 北京协和医学院中日友好医院骨科 (北京 100029)
3. 中日友好医院骨坏死与关节保留重建中心 (北京 100029)

【摘要】 关节假体周围感染是关节置换术后严重并发症, 目前仍缺乏一种准确、高效的方法诊断关节假体周围感染。虽然由美国骨肌系统感染协会制定的关节假体周围感染诊断标准最被认可, 但其复杂的临床指标不便于临床应用。一些实验室指标如红细胞沉降率、C反应蛋白、白细胞计数、白细胞介素、血清降钙素原等, 对关节假体周围感染的诊断具有一定的帮助, 但其容易受其他因素如系统性疾病、抗生素的使用及身体其他部位感染的影响。近年来, 越来越多的研究表明在关节假体周围感染的诊断中, 关节液生物标志物具有重要价值。本文综合分析目前关于关节液 D-乳酸的临床研究, 就其在关节假体周围感染诊断中的研究现状及临床价值作一综述。

【关键词】 关节假体周围感染; 生物标志物; 关节液; D-乳酸

The progress of research into the role of D-lactic acid in the diagnosis of periprosthetic joint infection

Zhi-Zhuo LI^{1#}, Li-Jun SHI^{2#}, Wei SUN³

1. Department of Orthopedics, Peking University China-Japan Friendship School of Clinical Medicine, Beijing 100029, China
2. Department of Orthopedics, China-Japan Friendship Institute of Clinical Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100029, China
3. Beijing Key Laboratory of Immune Inflammatory Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

[#]Co-first author: Zhi-Zhuo LI and Li-Jun SHI

Corresponding author: Wei SUN, E-mail: sun887@163.com

【Abstract】 Periprosthetic joint infection is a catastrophic complication after arthroplasty. However, at present, there is still no accurate and efficient method for the diagnosis of this serious problem. The most widely accepted diagnostic criteria of periprosthetic infection have been developed by the American Musculoskeletal Infection Society but their complex clinical indicators are not readily available for clinical application. Some laboratory tests such

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202010026](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202010026)

基金项目: 国家自然科学基金 (81672236、81871830、81802224)

[#] 共同第一作者

通信作者: 孙伟, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: sun887@163.com

as white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, interleukin and serum procalcitonin have a certain diagnostic value. However, these tests are easily affected by other factors such as systemic diseases, infections at other sites and the use of antibiotics. In recent years, increasingly attention has been paid to the value of synovial fluid biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. In this article, we have reviewed the current clinical studies related to synovial fluid D-lactate and have analyzed the clinical value and research status of D-lactate in the diagnosis of periprosthetic joint infection.

【Keywords】 Periprosthetic joint infection; Biomarker; Synovial fluid; D-lactate

关节置换术是终末期关节疾病的有效治疗方式，随着人口老龄化，人工关节置换的患者基数日益增大。随着手术方式的不断完善，关节置换术后并发症不断减少，但仍无法完全避免，其中，关节假体周围感染是术后最严重的并发症之一^[1]。

文献报道，关节置换术后假体周围感染的发生率超过 2%，是关节置换术失败的主要原因^[2]，给患者和医疗系统带来了沉重的经济负担。一期翻修的治疗费用是初次关节置换的 3.4 倍，而二期翻修的治疗费用则是一期翻修的 1.7 倍^[3]。目前虽然有一些预防手段如围手术期应用抗生素、使用抗生素骨水泥及抗菌涂层植入物等，可以降低关节假体周围感染的发生率，但不能完全消除关节假体周围感染^[4]。关节假体周围感染的早期诊断，有助于彻底消除病变，避免根治性治疗，如一期或二期翻修。因此，当出现关节假体周围感染时，及时诊断显得格外重要^[5]。然而，目前仍缺乏一种准确、高效的方法，能够及时的诊断关节假体周围感染^[6]。

1 关节假体周围感染的诊断方式

1.1 关节假体周围感染的诊断标准

目前最被认可的关节假体周围感染诊断标准，是由美国骨科系统感染协会（Musculoskeletal Infection Society, MSIS）于 2011 年制定，该指南由 2 项主要标准和 6 项次要标准组成，符合任意 1 项主要标准或任意 4 项次要标准即可诊断为关节假体周围感染。其中关节假体周围感染主要标准为：①受累关节存在与假体相通的窦道；② 2 个或 2 个以上的假体周围组织标本培养出同一种致病菌。次要标准为：① C 反应蛋白和红细胞沉降率升高；② 关节液白细胞计数升高；③ 关节液多形核细胞比例增高；④ 存在脓液；⑤ 5 个或 5 个以上高倍镜视野中每一个视野中的白细胞均大

于 5 个；⑥ 1 次假体周围组织标本培养阳性^[7]。

然而该指南仍存在一定缺陷：致病菌的培养时间较长，致使诊断周期延长，导致感染加重；脓液的观察及组织病理切片的解读等具有主观性；灵敏度较低，即使不满足 MSIS 诊断标准，也不能完全排除关节假体周围感染；临床指标较复杂，难以得到广泛应用^[8]。

1.2 关节假体周围感染的传统诊断指标

目前临床上需要结合病史、症状、实验室及影像学检查来确定关节假体周围感染的诊断^[1]。从关节假体周围组织或关节液中连续培养出同种致病菌被认为是诊断假体周围感染的“金标准”，但容易受到取材部位、培养基种类、培养方法、培养时间、抗生素的使用等客观因素的影响^[9]。一些实验室指标如红细胞沉降率、C 反应蛋白、白细胞计数、白细胞介素、血清降钙素原等指标，对关节假体周围感染的诊断具有一定的帮助，但其容易受其他因素如系统性疾病、抗生素的使用及身体其他部位感染的影响，诊断关节假体周围感染的准确性尚不能达到令人满意的程度^[10-11]。

1.3 关节假体周围感染的新型诊断指标

近年来，越来越多的研究表明在关节假体周围感染的诊断中，关节液生物标志物具有重要价值。关节液中白细胞计数、C 反应蛋白、 α -防御素、白细胞酯酶、白细胞介素-6 及白细胞介素-8 对诊断关节假体周围感染具有很高的敏感性，然而这些生物标志物都存在于中性粒细胞中，在一些白细胞计数增高的无菌条件下也可增加，如创伤后炎症或风湿性关节疾病。相反，D-乳酸则是病原体特异性生物标志物^[12]。目前已有研究报道关节液中 D-乳酸诊断关节假体周围感染具有较高的敏感性与特异性，有望成为一种新型关节液生物标志物^[13-14]。

2 D-乳酸临床价值的研究现状

乳酸可分为D-乳酸和L-乳酸,两种乳酸互为同种异构体。L-乳酸作为葡萄糖代谢的终产物,是人体内乳酸的主要部分,广泛存在于人体的血液和肌肉中^[15]。D-乳酸在人体内几乎完全由细菌产生(大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌及真菌),是病原体特有的代谢物,可以在体液中检测到,并用于感染的特异性诊断^[16]。由于组织细胞缺乏D-乳酸脱氢酶,因此D-乳酸在人体内代谢缓慢,关节液中D-乳酸水平可以利用酶学分光光度法检测^[17]。

2.1 D-乳酸与微生物感染

早在1989年,Smith等分析264份体液标本,发现D-乳酸可作为感染标志物用于检测各个体腔的细菌感染,如胸腔、腹腔、关节腔等,即使用了抗生素治疗,D-乳酸诊断细菌感染的敏感性仍可达79.7%,特异性可达99.5%,该研究认为即使细菌培养的结果为阴性,D-乳酸的升高仍能提示存在细菌感染^[16]。Marcos等分析336份体液标本,发现D-乳酸诊断脑脊液或浆膜腔积液细菌感染的敏感性可达96%,特异性可达88%,并认为D-乳酸在区别感染性与非感染性疾病方面有重要价值^[18]。Kortekangas等的研究发现,与关节外感染患者相比,脓毒症关节炎患者的关节液D-乳酸浓度显著升高,这项研究为D-乳酸成为关节液中的一种感染标志物奠定了基础^[19]。

2.2 D-乳酸诊断关节假体周围感染的临床价值

Yermak等利用酶学分光光度法对148例关节液标本进行分析,发现D-乳酸作为关节液中的一种感染标志物,准确诊断关节假体周围感染38例(敏感性86.4%,特异性80.8%),该研究进一步将D-乳酸的诊断能力与关节液白细胞计数、粒细胞百分比、组织病理切片及假体周围组织培养对比,发现D-乳酸的敏感性高于这些指标,但并无统计学差异,原因可能是样本量不足^[13]。

Karbysheva等同样利用酶学分光光度法对224例关节液标本进行分析,发现D-乳酸诊断关节假体周围感染的敏感性为94.3%,特异性为78.4%。D-乳酸是定量测试而不是定性测试,该研究进一步比较不同阈值下,D-乳酸诊断关节

假体周围感染的准确性,并确定D-乳酸最佳临界值为1.3 mmol/L^[14]。

2.3 关节液D-乳酸对不同病原菌的诊断价值

引起关节假体周围感染的致病菌谱较为复杂,可由一种致病菌引起,也可能由多种致病菌引起。陈志等的研究发现,在引起关节假体周围感染的致病菌谱中,革兰氏阳性菌多见,但由革兰氏阴性菌引起的关节假体周围感染的患者在逐年增多^[20-23]。Yermak等的研究中,23份关节液细菌培养阳性,病原菌包括低毒力病原菌10例(凝固酶阴性葡萄球菌)、高毒力病原菌13例(金黄色葡萄球菌、链球菌、革兰氏阴性杆菌、肠球菌及脆弱拟杆菌)。该研究发现在培养阴性的关节假体周围感染中,D-乳酸的平均浓度显著低于培养阳性的关节假体周围感染,而显著高于无菌性松动组。D-乳酸的平均浓度在高、低毒力病原菌组间无显著性差异,说明D-乳酸可作为一种判断是否存在感染的生物标志物,而且不受细菌毒力的影响^[13]。但Karbysheva等的研究却得出相反的结论,该研究中共有73份关节液细菌培养阳性,通过分析得出,在高毒力致病菌中,D-乳酸浓度显著高于低毒力致病菌,而且在低毒力致病菌和培养阴性的关节假体周围感染中,D-乳酸的平均浓度没有显著性差异,表明D-乳酸浓度很可能反映了致病菌的毒力及其微生物负荷^[14]。目前关节液中D-乳酸浓度与细菌毒力之间的关系尚不明确,仍待进一步研究。

3 结语

目前,仍缺乏一种准确、高效的实验室指标能及时的诊断关节假体周围感染,准确而快速地诊断可使患者及时得到恰当的治疗,获得早期治愈,进而降低医疗费用。关节液D-乳酸对关节假体周围感染诊断具有重要潜在价值,其检测所需关节液用量少(50 μL)、检测时间短(45 min)、费用低、结果的灵敏度高^[14],特别适用于关节假体周围感染的筛查,有望成为诊断关节假体周围感染的新型生物标志物,在临床上有很好的应用前景。关节液D-乳酸诊断关节假体周围感染也存在不足之处,如关节液的获取为有创操作,诊断特异性较低。将来仍需更多的研究投入来提高D-乳酸诊断关节假体周围感染的准确性,进而更好地服务于临床。

参考文献

- 1 Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, et al. Periprosthetic joint infection[J]. *Lancet*, 2015, 387(10016): 386–394. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61798-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61798-0).
- 2 Koh CK, Zeng I, Ravi S, et al. Periprosthetic joint infection is the main cause of failure for modern knee arthroplasty: an analysis of 11,134 Knees[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(9): 2194–2201. DOI: [10.1007/s11999-017-5436-4](https://doi.org/10.1007/s11999-017-5436-4).
- 3 Peel TN, Dowsey MM, Buising KL, et al. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(2): 181–186. DOI: [10.1111/j.1469-0691.2011.03758.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03758.x).
- 4 Marculescu CE, Mabry T, Berbari EF. Prevention of surgical site infections in joint replacement surgery[J]. *Surg Infect*, 2016, 17(2): 152–157. DOI: [10.1089/sur.2015.258](https://doi.org/10.1089/sur.2015.258).
- 5 Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27(2): 302–345. DOI: [10.1016/j.idc.2017.01.009](https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.009).
- 6 王常德, 康鹏德, 裴福兴, 等. 全关节置换术后假体周围感染诊断的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(10): 907–910. DOI: [10.3977/j.issn.1005-8478.2016.10.10](https://doi.org/10.3977/j.issn.1005-8478.2016.10.10). [Wang CD, Kang PD, Pei FX, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty[J]. *Orthopedic Journal of China*, 2016, 24(10): 907–910.]
- 7 Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the workgroup of the musculoskeletal infection society[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(11): 2992–2994. DOI: [10.1007/s11999-011-2102-9](https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9).
- 8 Javad, Parvizi, Timothy L, 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. DOI: [10.1016/j.arth.2018.02.078](https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.078).
- 9 Shirley Z, Romero J, Estrera K. Definition of periprosthetic joint infection of the hip and new tools for diagnosis[J]. *Curr Orthop Pract*, 2017, 28(3): 268–271. DOI: [10.1097/BCO.0000000000000506](https://doi.org/10.1097/BCO.0000000000000506).
- 10 Shahi A, Tan TL, Kheir MM, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: and the winner is?[J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(9S): S232–S235. DOI: [10.1016/j.arth.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.005).
- 11 蔡东峰, 刘毅. α -防御素在关节假体周围感染诊断中的作用及应用前景 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(11): 1005–1008. DOI: [10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.09](https://doi.org/10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.09). [Cai DF, Liu Y. Role and application prospect of α -defensins in diagnosis of peri-prosthetic infection[J]. *Orthopedic Journal of China*, 2017, 25(11): 1005–1008.]
- 12 Lee YS, Koo KH, Kim HJ, et al. Synovial fluid biomarkers for the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(24): 2077–2084. DOI: [10.2106/JBJS.17.00123](https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00123).
- 13 Yermak K, Karbysheva S, Perka C, et al. Performance of synovial fluid D-lactate for the diagnosis of periprosthetic joint infection: a prospective observational study[J]. *J Infect*, 2019, 79(2): 123–129. DOI: [10.1016/j.jinf.2019.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.015).
- 14 Karbysheva S, Yermak K, Grigorieva L, et al. Synovial fluid D-lactate—A novel pathogen-specific biomarker for the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(8): 2223–2229.e2. DOI: [10.1016/j.arth.2020.03.016](https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.03.016).
- 15 Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism[J]. *J Nutr*, 2005, 135(7): 1619–1625. DOI: [10.1038/sj.ijo.0802592](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802592).
- 16 Smith SM, Eng RH, Buccini F. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. *J Infect Dis*, 1986, 154(4): 658–664. DOI: [10.1093/infdis/154.4.658](https://doi.org/10.1093/infdis/154.4.658).
- 17 Smith SM, Eng RH, Campos JM, et al. D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. *J Clin Microbiol*, 1989, 27(3): 385–388. DOI: [10.1093/infdis/154.4.658](https://doi.org/10.1093/infdis/154.4.658).
- 18 Marcos MA, Vila J, Gratacos J, et al. Determination of D-lactate concentration for rapid diagnosis of bacterial infections of body fluids[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991, 10(11): 966–969. DOI: [10.1007/BF02005455](https://doi.org/10.1007/BF02005455).
- 19 Kortekangas P, Peltola O, Toivanen A, et al. Synovial-fluid D-lactic acid in bacterial and other acute joint effusions[J]. *Scand J Rheumatol*, 1994, 23(4): 203–205. DOI: [10.3109/03009749409103061](https://doi.org/10.3109/03009749409103061).
- 20 陈志, 周宗科. 髌、膝关节置换术后假体周围感染的诊治进展 [J]. *实用骨科杂志*, 2017, 23(3): 247–251. DOI: [10.13795/j.cnki.sgkz.2017.03.014](https://doi.org/10.13795/j.cnki.sgkz.2017.03.014). [Chen Z, Zhou

- ZK. Progress in diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection after hip and knee arthroplasty[J]. Journal of Practical Orthopaedics, 2017, 23(3): 247-251.]
- 21 孙彬. 人工关节置换术后假体周围感染诊断的研究进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(5): 439-444. DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2019.05.014. [Sun B. Research progress on the diagnosis of prosthesis periprosthetic infection after artificial joint replacement[J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery, 2019, 19(5): 439-444.]
- 22 袁俊, 冯建民. 人工关节置换术后假体周围感染的病原学诊断研究进展 [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(4): 432-435. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2016.04.013. [Yuan J, Feng JM. Etiological diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. Chinese Journal of Joint Surgery(Electronic Version), 2016, 10(4): 432-435.]
- 23 刘鹏, 曹国定, 常彦峰, 等. 人工关节置换术后假体周围感染的研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1196-1206. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.11.15. [Liu P, Cao DG, Chang YF, et al. Research progress on periprosthetic joint infection after arthroplasty[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 45(11): 1196-1206.]

收稿日期: 2020年10月29日 修回日期: 2020年12月26日
本文编辑: 李阳 曹越

引用本文: 李智卓, 时利军, 孙伟. D-乳酸在关节假体周围感染诊断中的作用与研究进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(4): 294-298. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202010026
Li ZZ, Shi LJ, Sun W. The progress of research into the role of D-lactic acid in the diagnosis of periprosthetic joint infection[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2021, 31(4): 294-298. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202010026