

儿童急性血源性骨髓炎致病菌分布及耐药性分析

李论, 徐涛涛, 杨佳

昆明市儿童医院骨科, 云南 昆明 650000

摘要: **目的** 总结儿童急性血源性骨髓炎的致病菌种类及其耐药情况,为临床抗生素的经验性用药提供参考。**方法** 回顾性分析昆明市儿童医院2016年1月至2019年12月收治的83例急性血源性骨髓炎患儿的临床资料,男50例,女32例;年龄2个月~14岁,平均(7.4±4.2)岁。对其血培养、脓液培养、术中组织标本培养结果及药物敏感试验结果进行总结。**结果** 82例病例中,共培养出细菌6种,均为单菌种感染,分别为金黄色葡萄球菌72例(87.8%)、肺炎链球菌4例(4.9%)、化脓性链球菌1例(1.2%)、大肠埃希菌2例(2.4%)、铜绿假单胞菌2例(2.4%)、流感嗜血杆菌1例(1.2%)。金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性高达100%,对克林霉素、红霉素耐药率超过70.0%,对头孢西丁及苯唑西林的耐药率为30.6%,对利福平耐药率为4.2%,未发现对万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因及左氧氟沙星耐药的菌株;金黄色葡萄球菌感染病例中,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有22例,其占比有逐年增高趋势,但差异无统计学意义。**结论** 金黄色葡萄球菌仍是目前本地区儿童急性血源性骨髓炎的最常见致病菌,MRSA感染所占比例有逐年增高的趋势,暂未发现对万古霉素耐药的菌株。

关键词: 骨髓炎; 血源性; 致病菌; 耐药性; 儿童

中图分类号: R726.8 R446.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0486-04

Pathogenic bacteria and drug resistance in children with acute hematogenous osteomyelitis

LI Lun, XU Tao-tao, YANG Jia

Department of Pediatric Orthopaedics, Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunan 650000, China

Corresponding author: XU Tao-tao, E-mail: 310137126@qq.com

Abstract: Objective To summarize the pathogenic bacteria and drug resistance in the children with acute hematogenous osteomyelitis so as to provide a reference for the empirical use of antibiotics. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of 82 children with acute hematogenous osteomyelitis in Kunming Children's Hospital from January 2016 to December 2019, including 50 boys and 32 girls with a mean age (7.4±4.2) years old (from 2 months to 14 years old). The results of blood culture, pus culture, intraoperative tissue culture and drug sensitivity test were analyzed and summarized. **Results** Among 6 species of bacteria cultured in 82 cases, all of which were infected by a single species. There were 72 cases of *Staphylococcus aureus* (87.8%), 4 cases of *Streptococcus pneumoniae* (4.9%), 1 case of *Streptococcus pyogenes* (1.2%), 2 cases of *Escherichia coli* (2.4%), 2 cases of *Pseudomonas aeruginosa* (2.4%) and 1 case of *Haemophilus influenzae* (1.2%). The resistance rate of *Staphylococcus aureus* to penicillin was 100%, to clindamycin and erythromycin was more than 70%, to cefoxitin and oxacillin was 30.6%, and to rifampicin was 4.2%. No strains resistant to vancomycin, linezolid, furantoin and levofloxacin were found. Among the cases of *Staphylococcus aureus* infection, there were 22 cases of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and the proportion of MRSA increased year by year, but without statistical difference. **Conclusions** *Staphylococcus aureus* is still the main pathogenic bacteria of children with acute hematogenous osteomyelitis in this area. The proportion of MRSA infection has increased year by year, and no vancomycin-resistant strains have been found.

Keywords: Osteomyelitis; hematogenous; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Children

Fund program: Kunming Science and Technology Plan Project (2019-1-S-2531800001557)

急性血源性骨髓炎是儿童骨与关节感染的常见疾病,发病率约为1/5 000~1/10 000,在发展中国家及经济落后地区较为多见^[1]。引起儿童急性血源性骨髓炎的致病菌较多,最为常见的是金黄色葡萄球菌,但具体病菌分布及耐药性因抗菌药物的使用可能存在较大差异^[2]。近年来,对儿童骨髓炎的病原菌相关研究较少,且可能存在地域性差异。本研究回顾性总结2016年1月至2019年12月昆明市儿童医院骨科收治的儿童急性血源性骨髓炎病例的致病菌分布及耐药情况,以期抗菌药物的合理使用,特别是疾病早期经验性选用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年1月至2019年12月昆明市儿童医院骨科收治的82例急性血源性骨髓炎患儿,其中男50例,女32例;年龄2个月~14岁,平均(7.4±4.2)岁;均为急性血源性骨髓炎,其中16例同时伴有邻近关节感染。

1.2 纳入标准 (1)年龄14周岁及以下;(2)病程14 d以内;(3)经由分层穿刺、X线、CT、磁共振成像(MRI)、病理活检或手术等已明确诊断为骨髓炎^[3];(4)血培养、脓液或分泌物培养阳性,且有相应的药敏结果;(5)排除因手术、开放性损伤等引起的骨髓炎,及合并有肿瘤等其它疾病的患儿。本研究征得患儿监护人知情同意,获得医院伦理委员会批准。

1.3 方法 所有患儿入院后即采集静脉血标本,并采用无菌技术经穿刺或手术中采集脓液、分泌物或病变组织标本。采用血琼脂平板、巧克力平板进行培养,对培养阳性的致病菌进行全自动鉴定及培养,质控菌株采用SA(ATCC25923),记录致病菌的分布及对抗生素的敏感性。同一患儿若多次培养阳性,只记录1次相同药敏结果。

1.4 统计学方法 所有结果采用SPSS17.0软件进行统计学分析。对细菌检出情况采用例(构成比)作统计性描述;不同年份的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布情况 在本研究的83例急性血源性骨髓炎病例中,均为单一菌种感染,共培养出细菌6种,其中革兰阳性菌3种,分别为金黄色葡萄球菌72例(86.8%)、肺炎链球菌4例(4.9%)、化脓性链球菌1例(1.2%);革兰阴性菌3种,分别为大肠埃希菌2例(2.4%)、铜绿假单胞菌2例(2.4%)、流感

嗜血杆菌1例(1.2%)。

2.2 主要病原菌药敏检测结果 在本研究的82例急性血源性骨髓炎病例中,金黄色葡萄球菌有72例,其中对青霉素的耐药性高达100%,对克林霉素、红霉素耐药率超过70.0%,对头孢西丁及苯唑西林的耐药率为30.6%,对利福平耐药率为4.2%,未发现对万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因及左氧氟沙星耐药的菌株。具体耐药情况见表1。

2.3 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率及耐药性 在本研究的72例金黄色葡萄球菌感染病例中,MRSA有22例,占比30.6%,在2016至2017年检出率为23.3%(7/30),2018至2019年检出率为35.7%(15/42),有逐年增高趋势,但差异无统计学意义($P = 0.261$)。见表2。22例MRSA对青霉素G、苯唑西林、头孢西丁耐药率为100.0%,对克林霉素、红霉素耐药率为72.7%(16/22),对利福平、庆大霉素耐药率为4.5%(1/22),未发现对万古霉素、利奈唑胺、呋喃妥因及左氧氟沙星耐药的菌株。

表1 金黄色葡萄球菌对常用抗菌药物的耐药率 例(%)

抗菌药物	耐药	抗菌药物	耐药
青霉素G	72(100.0)	利福平	3(4.2)
红霉素	58(80.6)	庆大霉素	1(1.4)
克林霉素	53(73.6)	万古霉素	0
头孢西丁	22(30.6)	利奈唑胺	0
苯唑西林	22(30.6)	呋喃妥因	0
四环素	20(27.8)	左氧氟沙星	0

表2 2016至2019年72例金黄色葡萄球菌感染中MRSA检出率情况

年份	例数	MRSA		χ^2 值	P值
		是	否		
2016至2017年	30	7(23.3)	23(76.7)	1.264	0.261
2018至2019年	42	15(35.7)	27(64.3)		
合计		22(30.6)	50(69.4)		

3 讨论

3.1 儿童急性血源性骨髓炎致病菌分布的变化 儿童骨骼与肌肉系统感染性疾病是儿童骨科的常见病,而急性骨髓炎占其中的较大比例,金黄色葡萄球菌是最常见致病菌^[3]。但随着抗菌药物的使用,以及地域性的不同,致病菌的分布存在较大的差异。应灏等^[4]早期报道上海地区儿童骨与关节化脓性感染病例,金黄色葡萄球菌感染占比57.7%,其它病原菌依次为大肠埃希菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌。而谢克恭等^[5]报道63例急性血源性骨髓炎,其中金黄色葡萄球菌45例(78.9%)、溶血性链球菌9例(15.8%)、肺炎链球菌1例(1.8%)、流感嗜血杆菌2

例(3.5%)。近期,张天久等^[6]报道遵义地区儿童骨与关节化脓性感染病例102例,培养出细菌10种,其中金黄色葡萄球菌89例(87.30%)、化脓性链球菌3例(2.94%)、肺炎克雷伯菌、溶血性葡萄球菌各2例(1.96%)。国外报道金黄色葡萄球菌致儿童急性骨髓炎比例约为80%,其次为肺炎链球菌^[7],但新生儿除上述两种致病菌外,革兰阴性菌亦占较大比例^[8]。在国外,已有部分研究提到金氏菌(*Kingella kingae*)感染导致儿童急性骨髓炎^[9],特别常见于5岁以下儿童^[10],国内由于检验技术的限制,相关报道较少。本研究中,共82例病例,其中金黄色葡萄球菌72例,比例高于国内及国外相关报道,其它致病菌与国内报道基本一致,分别为肺炎链球菌4例(4.9%)、化脓性链球菌1例(1.2%)、大肠埃希菌2例(2.4%)、铜绿假单胞菌2例(2.4%)、流感嗜血杆菌1例(1.2%)。由此可见,我国儿童急性血源性骨髓炎病原菌种类基本一致,但分布存在时间及地域差异,金黄色葡萄球菌感染比例有逐年上升趋势。

3.2 金黄色葡萄球菌的药敏结果及分析 近年来,随着抗菌药物的使用,金黄色葡萄球菌的耐药性亦在不断变化。目前,大多数研究均报道金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率超过95%^[11],本研究与其结果一致。此外,本研究中,金黄色葡萄球菌对红霉素、克林霉素的耐药率较高,均大于70.0%,对头孢菌素及苯唑西林的耐药率为30.6%,对庆大霉素和利福平的耐药性相对较低,没有对利奈唑胺、左氧氟沙星、万古霉素、呋喃妥因耐药的病例。张天久等^[6]报道儿童骨与关节感染中,金黄色葡萄球菌对林可霉素、红霉素、头孢西丁和四环素耐药率分别为64.21%、57.90%、55.79%和53.68%,而耐药率较低的抗菌药物为复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、利福平、利奈唑胺、莫西沙星、替加环素、万古霉素、呋喃妥因;本研究与其结果接近。目前,国外的相关文献大多推荐一代头孢菌素或耐酶的青霉素类抗生素,作为治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)感染的儿童急性血源性骨髓炎的首选用药^[12],本研究中未发现单独对头孢西丁或苯唑西林耐药的菌株,因此,针对MSSA可依据上述方案经验性用药。

3.3 MRSA的检出率及药敏结果分析 MRSA是金黄色葡萄球菌当中,最为重要的一种多重耐药菌株,其致病性强,易发生血性播散导致全身多部位感染,是国内外均较为常见的社区获得性感染致病菌^[13]。肖代雯等^[14]报道2014至2017年四川儿童MRSA检出率呈逐年上升趋势,从21.5%上升到24.8%。应

灏等^[4]早期报道上海地区儿童骨与关节化脓性感染中,MRSA所占比例仅为13.3%;而近年来,有研究报道儿童骨与关节感染中MRSA所占比例高达55.3%,金涛等^[15]报道MRSA所占金葡菌感染比例高达50%,较早期报道有明显增高。2016年美国的一项研究中,由MRSA引起的急性骨与关节感染从2001至2002年的11.8%,上升到2009至2010年的34.8%^[16]。本研究MRSA的检出率亦有逐年增高趋势,但差异无统计学意义。因此,在儿童急性血源性骨髓炎的治疗中,应重视MRSA比例增高所带来的影响。目前,有文献仍推荐万古霉素作为治疗MRSA感染儿童急性血源性骨髓炎的首选用药^[17],其它可选择的药物有利奈唑胺、达托霉素、克林霉素等^[18]。本研究未发现对万古霉素、利奈唑胺耐药的MRSA菌株,但对克林霉素耐药率为72.7%,根据国外文献推荐,不建议克林霉素作为治疗MRSA的经验性用药^[19]。若取得微生物培养及药敏结果,克林霉素可作为治疗MRSA感染的选择之一^[20]。

综上所述,儿童急性血源性骨髓炎在未明确致病菌之前,可根据该地区的致病菌分布及耐药情况,合理选择经验性使用抗菌药物,金黄色葡萄球菌仍是目前儿童急性血源性骨髓炎的最常见致病菌,MRSA感染所占比例有逐年增高的趋势。因儿童急性血源性骨髓炎感染的致病菌及耐药性存在地域差异,仍需要更多的多中心研究去探讨。

参考文献

- [1] Funk SS, Copley LAB. Acute hematogenous osteomyelitis in children: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Orthop Clin N Am*, 2017, 48(2): 199-208.
- [2] Osei L, El Houmami N, Minodier P, et al. Paediatric bone and joint infections in French Guiana: a 6 year retrospective review [J]. *J Trop Pediatr*, 2017, 63(5): 380-388.
- [3] 潘少川. 实用小儿骨科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 271-275.
- [4] 应灏, 焦勤. 72例儿童骨与关节化脓性感染的临床分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2004, 14(9): 1013-1015.
- [5] 谢克恭, 唐任光, 唐毓金, 等. 化脓性骨髓炎病原菌培养及耐药性分析[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(5): 325-327.
- [6] 张天久, 俞松, 杨小红, 等. 儿童骨与关节化脓性感染102例致病菌与耐药性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(10): 756.
- [7] McNeil JC, Vallejo JG, Kok EY, et al. Clinical and Microbiologic Variables Predictive of Orthopedic Complications Following *S. aureus* Acute Hematogenous Osteoarticular Infections in Children [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(11): 1955-1961.

刺辅助 PCNL 组与输尿管软镜组相比,平均手术时间、术后症状缓解率、术后结石残留率、术后并发症发生率等均无统计学差异。而平均术后住院时间和 VAS 评分,输尿管软镜组优于可视穿刺组。尽管可视穿刺后扩张经皮肾通道操作更加安全,且出血率低;但软镜经自然腔道操作更微创,且不需 PCNL 术后卧床及拔出造瘘管观察,故术后住院时间更短。且软镜经自然腔道手术无切口,相较 PCNL 疼痛评分更低,患者术后耐受感好。但可视穿刺组中有 2 例是因软镜下无法直视寻找到肾盏憩室开口完成手术,中转可视穿刺辅助 PCNL 手术。可视辅助 PCNL 手术在 B 超引导下更加确切,且安全性一致,故可作为软镜手术失败的一种有效的、安全的补充术式。

综上所述,可视穿刺辅助 PCNL 及输尿管软镜在肾盏憩室结石治疗方面均可取得满意疗效。在结合术前影像学检查的基础上,输尿管软镜可作为治疗肾盏憩室结石的首选术式;可视穿刺辅助 PCNL 亦可取得满意疗效,虽然术后住院时间及患者疼痛感评分稍次于输尿管软镜,但对于软镜手术失败的肾盏憩室结石患者是一种有效的、安全的补充术式。另由于临床肾盏憩室结石病例少见,本研究样本量偏小,需在今后临床工作中继续累积样本进行进一步观察。

参考文献

[1] Pan Y, Chen G, Chen H, et al. The left ureterocele and stone of calyceal diverticulum in the patient with bilateral incomplete duplex kid-

neys managed by flexible ureteroscopy: a case report and literature review[J]. BMC Urol, 2020, 20(1):35.

- [2] Zhang Z, Zhang Y, Wang X, et al. Challenges in the diagnosis of calyceal diverticulum: a report of two cases and review of the literature [J]. J Xray Sci Technol, 2019, 27(6):1155 - 1167.
- [3] Smyth N, Somani B, Rai B, et al. Treatment options for calyceal diverticula [J]. Curr Urol Rep, 2019, 20(7):37.
- [4] Desai MR, Sharma R, Mishra S, et al. Single-step percutaneous nephrolithotomy (microperc): the initial clinical report [J]. J Urol, 2011, 186(1):140 - 145.
- [5] Waingankar N, Hayek S, Smith AD, et al. Calyceal diverticula: a comprehensive review [J]. Rev Urol, 2014, 16(1):29 - 43.
- [6] Matlaga BR, Miller NL, Terry C, et al. The pathogenesis of calyceal diverticular calculi [J]. Urol Res, 2007, 35(1):35 - 40.
- [7] Turna B, Raza A, Moussa S, et al. Management of calyceal diverticular stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: long-term outcome [J]. BJU Int, 2007, 100(1):151 - 156.
- [8] Yang H, Yao X, Tang C, et al. Flexible Ureterorenoscopy Management of Calyceal Diverticular Calculi [J]. Urol J, 2019, 16(1):12.
- [9] 杨杰, 尹勇, 李代春, 等. 可视肾镜联合输尿管软镜治疗肾盏憩室结石的效果分析 [J]. 西南国防医药, 2019, 29(9):955 - 956.
- [10] Parkhomenko E, Tran T, Thai J, et al. Percutaneous management of stone containing calyceal diverticula: associated factors and outcomes [J]. J Urol, 2017, 198(4):864 - 868.
- [11] 肖博, 李建兴, 胡卫国, 等. 针状肾镜治疗上尿路结石的初步应用经验 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(2):96 - 99.
- [12] 王超, 吴长富, 罗玉红, 等. 可视穿刺经皮肾镜治疗肾盏憩室结石的临床研究 [J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(4):78 - 81.

收稿日期:2020-07-29 修回日期:2020-09-13 编辑:石嘉莹

(上接第 488 页)

- [8] Arnold SR, Elias D, Buckingham SC, et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. J Pediatr Orthop, 2006, 26(6):703 - 708.
- [9] Long SS. Recognition of *Kingella kingae* as a major cause of osteoarticular infections in young children [J]. J Pediatr, 2018, 194:3.
- [10] Anthopoulou A, Giot JB, Frère J, et al. *Kingella kingae* bone and joint infections [J]. Rev Med Liege, 2019, 74(9):475 - 478.
- [11] 罗寒梅, 覃燕华, 陈娟. 临床标本金黄色葡萄球菌肠毒素基因分布及耐药性 [J]. 中国热带医学, 2018, 18(3):220 - 222.
- [12] DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of Pediatric Acute Hematogenous Osteomyelitis, Part I: Antimicrobial Stewardship Approach and Review of Therapies for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Kingella kingae* [J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(9):947 - 966.
- [13] Kumar P. A review on quinoline derivatives as anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) agents [J]. BMC Chem, 2020, 14(1):17.
- [14] 肖代雯, 黄湘宁, 殷琳, 等. 2014 - 2017 年四川省儿童患者细菌

耐药监测数据分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(1):58 - 68.

- [15] 金涛, 李璐, 金卉, 等. 金黄色葡萄球菌感染致化脓性关节炎的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(19):4418.
- [16] Sarkissian EJ, Gans I, Gunderson MA, et al. Community-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections: emerging trends over the past decade [J]. J Pediatr Orthop, 2016, 36(3):323 - 327.
- [17] Le Saux N. Diagnosis and management of acute osteoarticular infections in children [J]. Paediatr Child Heal, 2018, 23(5):336 - 343.
- [18] DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: a focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, current and emerging therapies [J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(10):1021 - 1037.
- [19] Pääkkönen M, Peltola H. Acute osteomyelitis in children [J]. N Engl J Med, 2014, 370(14):1365 - 1366.
- [20] Thakolkaran N, Shetty AK. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children [J]. Ochsner J, 2019, 19(2):116 - 122.

收稿日期:2020-08-23 修回日期:2020-10-12 编辑:石嘉莹