

山东某三甲医院儿童急性骨髓炎致病菌及耐药性分析

贾海亭¹ 于嘉智¹ 刘涛¹ 王世富²

【摘要】 目的 总结山东大学附属儿童医院儿童急性骨髓炎脓液培养及药敏结果,为临床抗生素的使用提供参考。方法 收集我院 2018 年 1 月至 2023 年 1 月诊治的 115 例儿童急性骨髓炎的病例资料进行回顾性分析,其中男孩 71 例,女孩 44 例,年龄 19 天~15 岁,对脓液培养结果及药敏结果进行总结分析。结果 115 例患儿中,53 例为甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA), 33 例为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 2 例为肺炎链球菌, 1 例为肠炎沙门菌, 1 例为流感嗜血杆菌, 25 例为阴性。53 例 MSSA 中, 51 例对氨苄西林耐药, 42 例对克林霉素耐药, 41 例对红霉素耐药, 仅 1 例对庆大霉素耐药, 所有患儿均对青霉素耐药, 均对阿莫西林、头孢西丁、苯唑西林、万古霉素和利奈唑胺敏感。33 例 MRSA 中, 27 例对克林霉素耐药, 27 例对红霉素耐药, 3 例对庆大霉素耐药, 所有患儿均对氨苄西林、阿莫西林、头孢西丁、苯唑西林和青霉素耐药, 均对万古霉素和利奈唑胺敏感。结论 儿童急性骨髓炎致病菌以金黄色葡萄球菌为主, 均对万古霉素和利奈唑胺敏感, 其中 MSSA 对氨苄西林、克林霉素和红霉素的耐药率较高。

【关键词】 骨髓炎;脓液;致病菌;耐药性;儿童

Analysis of Pathogenic Bacteria and Drug Resistance in Children with Acute Osteomyelitis in Shandong Province. JIA Haijing¹, YU Jia zhi¹, LIU Tao¹, WANG Shifu². ¹Department of Orthopaedic Trauma Surgery, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Children's Hospital, Shandong Provincial Clinical Research Center for Children's Health and Disease, Jinan 250022, China; ²Department of Clinical Microbiology, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Children's Hospital, Shandong Provincial Clinical Research Center for Children's Health and Disease, Jinan 250022, China

Corresponding author: LIU Tao, E-mail: ltetyy@163.com

【Abstract】 **Objective** To summarize the results of pus-culture and drug sensitivity in children with acute osteomyelitis in Children's Hospital Affiliated to Shandong University and to provide reference for clinical antibiotic use. **Methods** The data of 115 children with acute osteomyelitis diagnosed and treated from January 2018 to January 2023 were retrospectively analyzed, including 71 cases of boys and 44 cases of girls, aged from 19 days to 15 years. The results of pus-culture and drug sensitivity were summarized and analyzed. **Results** Of the 115 children, 53 were infected with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), 33 with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 2 with *Streptococcus pneumoniae*, 1 with *Salmonella enteritidis*, 1 with *Haemophilus influenzae*, and 25 were negative. Among the 53 cases of MSSA, 51 were resistant to ampicillin, 42 to clindamycin, 41 to erythromycin, and only 1 to gentamicin. All the children were resistant to penicillin and sensitive to amoxicillin, cefoxitin, benzacillin, vancomycin and linezolid. Among the 33 cases of MRSA, 27 cases were resistant to clindamycin, 27 to erythromycin, and 3 to gentamicin. All the children were resistant to ampicillin, amoxicillin, cefoxitin, benzacillin and penicillin, and sensitive to vancomycin and linezolid. **Conclusion** *Staphylococcus aureus* is the main causative agent of acute osteomyelitis in children, and all are susceptible to vancomycin and linezolid. MSSA has a high resistance rate to ampicillin, clindamycin and erythromycin.

DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2024.01.009

基金项目:山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心立项项目(RC006)

作者单位:1. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)骨科创伤外科,山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心,济南 250022;2. 山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)临床微生物室,山东省儿童健康与疾病临床医学研究中心,济南 250022

通信作者:刘涛, E-mail: ltetyy@163.com

【Key words】 Osteomyelitis; Pus; Pathogenic bacteria; Drug resistance; Child

骨髓炎是骨的化脓性炎症,是儿童最常见的骨感染性疾病^[1]。按照发病时间2周以内为急性,2周至3个月为亚急性,3个月以上为慢性^[2]。儿童急性骨髓炎最常见的致病菌为金黄色葡萄球菌,其他少见致病菌如肺炎链球菌、沙门菌和流感嗜血杆菌也有文献报道^[3]。由于存在地理和社会经济差异,不同医院不同地区致病菌分布及抗菌药物耐药性也有所不同^[4-5]。目前关于儿童骨髓炎致病菌相关文献报道不多,本研究回顾性分析2018年1月至2023年1月我院诊治的儿童急性骨髓炎的病例资料,总结其脓液培养及药敏结果,为临床抗生素的使用提供参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:①发病时长(发现症状到入院的时间)在2周以内;②临床资料完整,根据临床表现、实验室检查、影像学资料、手术和术后病理等确诊为急性骨髓炎;③均在无菌手术下取病灶处脓液。

排除标准:①发病时长超过2周;②临床资料不完整。

二、一般资料

共收集115例儿童急性骨髓炎的临床资料,其中男孩71例,女孩44例,年龄19天~15岁。发病部位胫骨近端25例,胫骨远端16例,股骨远端27例,股骨近端9例,肱骨近端6例,肱骨远端1例,腓骨近端3例,腓骨远端2例,跟骨4例,指骨4例,胫骨远端和跟骨2例,距骨2例,胸骨2例,尺骨远端1例,桡骨远端1例,尺桡骨远端1例,胫腓骨远端1例,头状骨1例,跖骨1例,骰骨1例,掌骨1例,舟骨1例,髌骨1例,锁骨1例,肩胛骨1例。

三、方法

(一)细菌培养鉴定及药敏试验

所有患儿均进行了手术清创引流,病灶部位用碘伏严格按照外科手术进行消毒铺巾,依次切开皮肤皮下至骨质,骨质开窗后无菌条件下用5 mL注射器抽取髓腔及周围脓液2 mL左右,标本放置于专用无菌培养管中,立即送临床微生物室,对脓液进行细菌培养及鉴定。将所取标本接种于培养基上,35℃恒温培养24~48 h,采用microflex MALDI TOF/TOF基质辅助激光解析飞行时间细菌鉴定质谱仪(布鲁克,美国)和WALKWAY-96全自动细菌药敏分析系

统(西门子,德国)进行菌种鉴定及药敏试验,结果判定及解释严格参照美国临床和实验标准协会(CLSI)2022版标准执行。

(二)地区分布

统计115例骨髓炎患儿居住地,同时统计各地区MRSA的分布情况。

结 果

一、细菌培养结果

5年期间共诊治115例急性骨髓炎患儿,90例培养出致病菌,阳性率为78.3%,其中53例为甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA),33例为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA),2例为肺炎链球菌,1例为肠炎沙门菌,1例为流感嗜血杆菌。每年诊治的骨髓炎人数和MRSA人数见图1。

二、药敏试验结果

53例MSSA中,对氨苄西林、克林霉素和红霉素的耐药率较高,对青霉素的耐药率为100%,所有MSSA均对阿莫西林、苯唑西林、头孢西丁、万古霉素和利奈唑胺敏感。具体耐药情况见表1。

33例MRSA中,对克林霉素和红霉素的耐药率较高,所有MRSA均对氨苄西林、阿莫西林、苯唑西林、头孢西丁和青霉素耐药,均对万古霉素和利奈唑胺敏感。具体耐药情况见表2。

2例肺炎链球菌对克林霉素、红霉素、苯唑西林耐药,对青霉素和万古霉素敏感。1例肠炎沙门菌对氨苄西林耐药,对头孢曲松、头孢他啶和头孢噻肟敏感。1例流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药,对阿莫西林、头孢呋辛和头孢噻肟敏感。

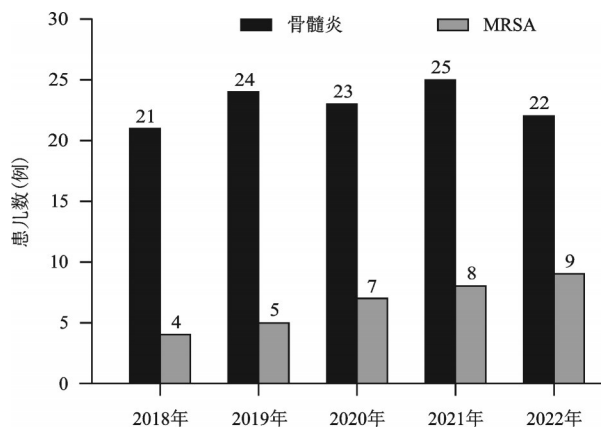


图1 2018~2022年诊治的骨髓炎人数和MRSA人数

表 1 53 例 MSSA 药敏结果(例)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
氨苄西林	51	0	2
阿莫西林	0	0	53
苯唑西林	0	0	53
头孢西丁	0	0	53
克林霉素	42	1	10
红霉素	41	1	11
庆大霉素	1	0	52
青霉素	53	0	0
万古霉素	0	0	53
利奈唑胺	0	0	53

表 2 33 例 MRSA 药敏结果(例)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
氨苄西林	33	0	0
阿莫西林	33	0	0
苯唑西林	33	0	0
头孢西丁	33	0	0
克林霉素	27	1	5
红霉素	27	0	6
庆大霉素	3	0	30
青霉素	33	0	0
万古霉素	0	0	33
利奈唑胺	0	0	33

三、地区分布

115 例患儿居住地均为山东地区,涉及 11 个地级市,其中以济南和菏泽最多(图 2)。MRSA 整体分离率为 28.7%(33/115),涉及 9 个地级市,其中以菏泽最多(图 3)。

讨 论

儿童急性骨髓炎在欧美等发达国家的发病率约为 2~13/100 000,男孩是女孩的 2 倍,好发于长骨干

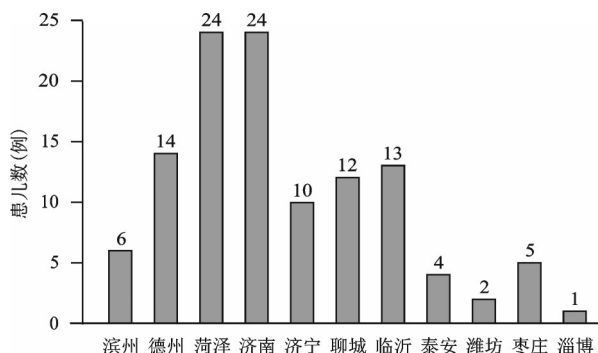


图 2 115 例骨髓炎患儿居住地分布

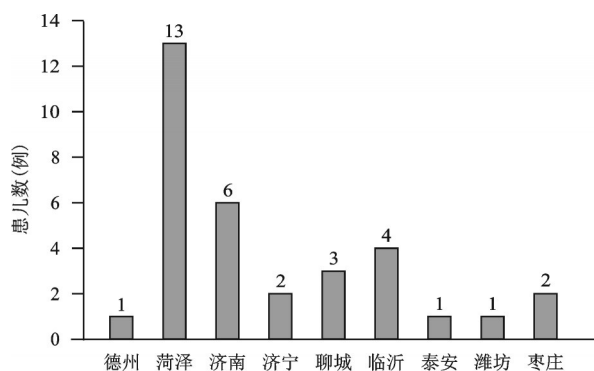


图 3 33 例 MRSA 居住地分布

骺端,以胫骨近端和股骨远端多见^[6]。本文报道的 115 例患儿,男女比例约为 1.6:1,发病部位以胫骨近端(21.7%, 25/115)和股骨远端(23.5%, 27/115)多见。骨髓炎常见致病菌为金黄色葡萄球菌,然而临床上仍有部分骨髓炎患儿培养为阴性,未明确致病菌^[7]。本文报道的 115 例患儿中,金黄色葡萄球菌同样是最主要的致病菌(86/115),脓液培养阳性率相对较高,为 78.3%(90/115),分析原因为近年来笔者所在医院常规将脓液接种到有氧血培养瓶中进行增菌培养,一定程度上增加了阳性率。但增菌培养并未培养出国外学者报道的金氏金杆菌^[8]。金氏金杆菌是现有文献报道的培养阴性骨骼肌肉感染患儿中分离出的最为常见的致病菌^[9],由于其生长比较缓慢,在传统培养基中培养比较困难,往往需要实时荧光定量 PCR 技术或宏基因组高通量测序技术进行检测,因本文为回顾性研究,受当时检验技术限制,未采用宏基因组高通量测序技术进行检测,未检测出金氏金杆菌。

金黄色葡萄球菌是一种革兰阳性球菌,对于疑似急性骨髓炎的患儿建议经验性用抗金黄色葡萄球菌药物。本研究 53 例 MSSA,对青霉素的耐药率高达 100%,对氨苄西林、克林霉素和红霉素的耐药性均较高,耐药率分别为 96.2%、79.2%和 77.4%,对庆大霉素耐药性较低(耐药率 1.9%),所有 MSSA 均对阿莫西林、头孢西丁、苯唑西林、万古霉素和利奈唑胺敏感,对于 MSSA 感染所致骨髓炎,笔者所在医院抗菌药物选择一代或者二代头孢。33 例 MRSA 对克林霉素和红霉素的耐药性较高,耐药率均为 81.8%,对庆大霉素耐药性较低(耐药率 9.1%)。所有 MRSA 均对氨苄西林、阿莫西林、头孢西丁、苯唑西林和青霉素耐药,均对万古霉素和利奈唑胺敏感。美国传染病学会将万古霉素作为 MRSA 引起的儿童急性骨髓炎的首选治疗药物^[10],笔者所在医院同样针对 MRSA 引起的骨髓炎选择万古霉素抗感染,如效果

欠佳或有药物不良反应(最常见为皮疹)时抗生素调整为利奈唑胺。克林霉素是一种林可酰胺类抗生素,对于克林霉素耐药率 < 10% 的地区可选用克林霉素^[11],本研究中 MSSA 和 MRSA 对克林霉素的耐药率分别为 79.2%(42/53)与 81.8%(27/33),因此在本地区不建议使用克林霉素。庆大霉素是一种广谱氨基糖苷类抗生素,已有文献报道将载庆大霉素硫酸钙植入骨髓炎病灶处治疗骨髓炎^[12]。为研究庆大霉素的耳毒性和肾毒性,Kos 等^[13]通过对比分析发现局部使用高剂量庆大霉素可引起新生儿尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶水平升高,但尿素和肌酐水平正常,没有肾衰竭和听力损伤。本研究中仅有 1 例 MSSA 和 3 例 MRSA 对庆大霉素耐药,在进行手术清创引流时笔者采用庆大霉素生理盐水冲洗病灶,整体治疗效果满意,监测尿素和肌酐水平正常,没有出现听力损伤。

MRSA 最初是一种医院获得性感染(HA-MRSA),后来社区环境中也出现了 MRSA,被称为社区获得性 MRSA(CA-MRSA)。随着抗生素的广泛使用,由 MRSA 引起的儿童急性骨髓炎比例逐年增高^[14]。本研究从 2018 年 1 月至 2023 年 1 月 5 年期间 MRSA 的比例依次为 19.0%(4/21)、20.8%(5/24)、30.4%(7/23)、32.0%(8/25)、40.9%(9/22),有逐年上升的趋势。对于经验性用药是否覆盖 MRSA 应根据本地区 MRSA 感染率以及既往 MRSA 感染、定植史^[15]。国内专家共识指出对于 MRSA 分离率超过 10% 的地区经验性用药需选用万古霉素^[16]。本文 115 例患儿居住地均为山东地区,MRSA 整体分离率为 28.7%,33 例 MRSA 涉及 9 个地级市,其中菏泽地区 MRSA 的分离率为 54.2%(13/24),济南地区 MRSA 的分离率为 25.0%(6/24),因此建议山东地区尤其是菏泽和济南的骨髓炎患儿经验性用药选择万古霉素。

综上所述,本研究单中心总结了儿童急性骨髓炎致病菌及耐药性结果,致病菌以金黄色葡萄球菌为主,均对万古霉素和利奈唑胺敏感,其中 MSSA 对氨苄西林、克林霉素和红霉素的耐药率较高。本地区 MRSA 感染比例有逐年上升趋势,且分离率超过 10%,建议经验性用药选择万古霉素。

参 考 文 献

[1] 贾海亭,刘涛,于嘉智,等. 负压辅助愈合治疗系统对儿童骨髓炎

的治疗体会及文献复习[J]. 中国研究型医院, 2021, 8(5): 50-53.

- [2] 贾海亭,王玉亭,孙琳,等. 51 例婴幼儿急性骨髓炎临床特征分析[J]. 骨科, 2023, 14(4): 353-357.
- [3] Congedi S, Minotti C, Giaquinto C, et al. Acute infectious osteomyelitis in children: new treatment strategies for an old enemy [J]. World J Pediatr, 2020, 16(5): 446-455.
- [4] Gornitzky AL, Kim AE, O'Donnell JM, et al. Diagnosis and management of osteomyelitis in children: a critical analysis review [J]. JBJS Rev, 2020, 8(6): e1900202.
- [5] Davis WT, Gilbert SR. Comparison of methicillin-resistant versus susceptible *Staphylococcus aureus* pediatric osteomyelitis [J]. J Pediatr Orthop, 2018, 38(5): e285-e291.
- [6] Hannon M, Lyons T. Pediatric musculoskeletal infections [J]. Curr Opin Pediatr, 2023, 35(3): 309-315.
- [7] Searns JB, DeVine MN, MacBrayne CE, et al. Characteristics of children with culture negative acute hematogenous musculoskeletal infections [J]. J Pediatr Orthop, 2022, 42(2): e206-e211.
- [8] Yagupsky P. The past, present, and future of *Kingella kingae* detection in pediatric osteoarthritis [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(12): 2932.
- [9] Moutaouakkil K, Oumokhtar B, Abdellaoui H, et al. First report of *Kingella kingae* diagnosed in pediatric bone and joint infections in Morocco [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 697.
- [10] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): 285-292.
- [11] Kaushik A, Kest H. Pediatric methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteoarticular infections [J]. Microorganisms, 2018, 6(2): 40.
- [12] Jiang N, Zhao XQ, Wang L, et al. Single-stage debridement with implantation of antibiotic-loaded calcium sulphate in 34 cases of localized calcaneal osteomyelitis [J]. Acta Orthop, 2020, 91(3): 353-359.
- [13] Kos M, Jazwinska-Tarnawska E, Hurkacz M, et al. The influence of locally implanted high doses of gentamicin on hearing and renal function of newborns treated for acute hematogenous osteomyelitis [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2003, 41(7): 281-286.
- [14] 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.
- [15] Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, et al. Clinical practice guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(8): 801-844.
- [16] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性血源性骨髓炎治疗专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(8): 745-750.

(收稿日期: 2023-08-29)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

贾海亭,于嘉智,刘涛,等. 山东某三甲医院儿童急性骨髓炎致病菌及耐药性分析[J]. 骨科, 2024, 15(1): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2024.01.009.