

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.002

某三甲医院 2015—2017 年骨髓炎致病菌分布特点及耐药性分析*

杜 慧,陈惠玲,杨彦彪[△]

兰州市第一人民医院药剂科,甘肃兰州 730050

摘 要:目的 探讨骨髓炎患者致病菌分布特点及耐药情况,为临床治疗提供合理指导。方法 回顾性分析该院 2015—2017 年收治的 118 例骨髓炎患者的临床资料,统计分析骨髓炎患者临床标本细菌培养及药敏试验结果。结果 骨髓炎患者临床标本中分离出 16 种 61 株致病菌,临床标本细菌培养阳性率 72.62%,革兰阳性菌 39 例(63.93%),革兰阴性菌 22 例(36.07%)。结论 骨髓炎患者治疗应根据该病流行病学特点,制订合理的抗感染治疗方案,保证足够的抗菌药物使用疗程,以巩固抗感染效果,防止骨髓炎复发。

关键词:骨髓炎; 致病菌; 耐药性

中图法分类号:R681.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2277-04

Pathogenic bacteria distribution and drug resistance analysis of osteomyelitis patients in a third-grade class-A hospital from 2015 to 2017*

DU Hui, CHEN Huiling, YANG Yanbiao[△]

Department of Pharmacy, Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: **Objective** To investigate the pathogen distribution and drug resistance of osteomyelitis patients and provide reasonable guidance for clinical treatment. **Methods** Clinical data of 118 patients with osteomyelitis admitted to a hospital from 2015 to 2017 were analyzed retrospectively, and the bacterial culture and drug sensitivity test results of clinical specimens of patients with osteomyelitis were statistically analyzed. **Results** Among the 61 pathogens isolated from the clinical specimens of patients with osteomyelitis, the positive rate of bacterial culture was 72.62%, 39 cases of Gram-positive bacteria (63.93%), and 22 cases of Gram-negative bacteria (36.07%). **Conclusion** The treatment of osteomyelitis patients should be based on the epidemiological characteristics of the disease, the formulation of a reasonable anti-infection treatment plan, to ensure adequate antibiotic treatment course, to consolidate the anti-infection effect and prevent the recurrence of osteomyelitis.

Key words: osteomyelitis; pathogen; drug resistance

骨髓炎是发生于骨组织的感染,可分为非特异性感染和特异性感染,非特异性感染主要有急、慢性化脓性骨髓炎、化脓性骨髓炎及与植入物相关的感染^[1]。近年来骨髓炎的发生率呈上升趋势^[2-3]。不同地区、不同医院骨髓炎患者受个体差异及病区感控特点影响,其致病菌也不尽相同。本研究对某三甲医院 2015—2017 年 118 例骨髓炎患者的临床送检标本中分离菌株菌群分布和耐药特征进行分析,以期临床医务工作者提供选药参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2015—2017 年 118 例骨髓炎患者临床资料,其中男 78 例、女 40 例,年龄 3~71 岁,平均年龄为(20±2)岁。118 例骨髓炎患者中,明确诊断骨髓炎后有 2 次以上住院治疗史的患者为

48 例,由于骨折术后感染导致骨髓炎的患者 55 例,其中 11 例有开放性外伤史。118 例患者入院后均给予了抗菌药物治疗,采集临床标本送细菌培养及药敏试验的患者为 66 例,送检临床标本 84 份,骨髓炎患者临床标本中分离出 16 种 61 株致病菌,其中 2015 年检出 18 株、2016 年 16 株、2017 年 27 株。

1.2 诊断标准 所有患者入院后均给予完善 X 光片、计算机断层扫描或者核磁共振检查,并结合红细胞沉降率、C-反应蛋白等相关辅助检查。术前诊断为骨髓炎且术后病理检查最终确诊的患者纳入研究。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 严格无菌操作,手术暴露患者病灶后,如果病灶有脓液,则采用无菌注射器抽取脓液作为标本送检,或者取患者伤口分泌物行细菌培养及

* 基金项目:兰州市卫生健康科技发展项目(2019-003)。

作者简介:杜慧,女,主管药师,主要从事药理学及临床药学研究。 [△] 通信作者, E-mail: 935614296@qq.com。

药敏试验,取材后在 2 h 内送细菌室培养。

1.3.2 检测方法 常规培养皿 35 ℃恒温箱内培养,采用法国生物梅里埃 ATB 半自动鉴定系统鉴定菌株,采用该系统相配套的药敏卡进行药敏试验,药敏结果按照美国临床实验室标准化委员会(CLSI)2010 版标准判定。

1.4 统计学处理 采用 Whonet5.6 细菌耐药监测软件进行分析、统计药敏试验数据。

2 结 果

2.1 致病菌分布 66 例患者送检的 84 份临床标本中,61 份临床标本细菌培养结果为阳性,阳性率 72.62%,23 份临床标本细菌培养结果为阴性。66 例骨髓炎患者送检的临床标本共中分离出 61 株致病菌,革兰阳性菌 39 株(63.93%),革兰阴性菌 22 株(36.07%),革兰阳性菌中最常见的为耐甲氧西林表皮葡萄球菌(24.59%),其次为金黄色葡萄球菌(21.31%)及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(8.20%),革兰阴性菌中最常见的为阴沟肠杆菌(13.11%),其次为不动杆菌(6.56%)及铜绿假单胞菌(6.56%)。

11 例化脓性骨髓炎患者送检标本中,仅 3 例临床标本细菌培养结果为阳性,培养阳性率为 27.27%,分别为耐甲氧西林表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌及弗劳地枸橼酸杆菌,由于样本量有限无法进行统计分析。另外在 40 例有骨科手术史的骨髓炎患者入院送检的临床标本中,共分离出了 50 株(81.97%)不同类型的致病菌株,其中检出率最高的仍为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(26.00%),其次为金黄色葡萄球菌(18.00%),检出率排名第三位为阴沟肠杆菌(12.00%)。

2.2 主要致病菌分布及其构成比变化 2015—2017 年每年确诊为骨髓炎患者临床标本细菌培养结果常见的致病菌及其构成比的结果显示,耐甲氧西林表皮葡萄球和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌检出率呈上升趋势,见表 1。

表 1 2015—2017 年骨髓炎患者主要致病菌分布及其构成比变化[n(%)]

致病菌	2015 年 (n=18)	2016 年 (n=16)	2017 年 (n=27)
阴沟肠杆菌	5(27.78)	1(6.25)	2(7.41)
金黄色葡萄球菌	3(16.67)	4(25.00)	6(22.22)
耐甲氧西林表皮葡萄球菌	2(11.11)	6(37.50)	7(25.93)
不动杆菌	2(11.11)	0(0.00)	2(7.41)
铜绿假单胞菌	1(5.56)	2(12.50)	1(3.70)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	1(5.56)	0(0.00)	4(14.81)
大肠埃希菌	1(5.56)	0(0.00)	1(3.70)
溶血性链球菌	0(0.00)	1(6.25)	1(3.70)

续表 1 2015—2017 年骨髓炎患者主要致病菌分布及其构成比变化[n(%)]

致病菌	2015 年 (n=18)	2016 年 (n=16)	2017 年 (n=27)
表皮葡萄球菌	1(5.56)	0(0.00)	0(0.00)
肠球菌	1(5.56)	0(0.00)	0(0.00)
屎肠球菌	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)
草绿色链球菌	1(5.56)	0(0.00)	0(0.00)
雷氏普罗威登斯菌	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)
产气肠杆菌	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)
弗劳地枸橼酸杆菌	0(0.00)	1(6.25)	0(0.00)
肠杆菌	0(0.00)	1(6.25)	0(0.00)

2.3 细菌敏感率比较 具体对 2015—2017 年 118 例骨髓炎患者送检的临床标本细菌培养及药敏试验结果进行分析,结果显示,在检出的 61 株菌株中,革兰阳性菌中最常见的为耐甲氧西林表皮葡萄球菌(24.59%),其次为金黄色葡萄球菌(21.31%)及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(8.20%)。其中耐甲氧西林表皮葡萄球菌对利福平、万古霉素、利奈唑胺及米诺环素敏感率为 100.00%;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对利福平、万古霉素、利奈唑胺和氯霉素敏感率为 100.00%。骨髓炎患者临床标本中培养出金黄色葡萄球菌对青霉素、红霉素和阿奇霉素敏感率为 0.00%,见表 2。

表 2 3 种革兰阳性菌对各种抗菌药物敏感率比较(%)

抗菌药物	耐甲氧西林表皮 葡萄球菌(n=15)	耐甲氧西林金黄 色葡萄球菌(n=5)	金黄色葡萄 球菌(n=13)
左氧氟沙星	66.67	50.00	90.00
复方磺胺甲噁唑	22.22	75.00	75.00
利福平	100.00	100.00	100.00
克林霉素	0.00	0.00	0.00
庆大霉素	66.67	62.00	75.00
四环素	50.00	33.30	84.62
万古霉素	100.00	100.00	100.00
莫西沙星	81.82	50.00	72.73
青霉素	0.00	0.00	0.00
氯霉素	63.64	100.00	84.62
红霉素	13.33	0.00	0.00
利奈唑胺	100.00	100.00	100.00
阿奇霉素	15.38	0.00	0.00
苯唑西林	0.00	0.00	100.00
米诺环素	100.00	40.00	100.00

2015—2017 年 118 例骨髓炎患者送检的临床标本细菌培养及药敏试验结果进行分析,结果显示,在

检出的 61 株菌株中,革兰阴性菌中最常见为阴沟肠杆菌(13.11%),其次为不动杆菌(6.56%)及铜绿假单胞菌(6.56%)。其中阴沟肠杆菌对左氧氟沙星、阿米卡星、头孢曲松和亚胺培南多种抗菌药物均敏感,不动杆菌对米诺环素、替加环素、多黏菌素敏感率为 100.00%,对亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦敏感率均为 50.00%。铜绿假单胞菌对亚胺培南、头孢吡肟、头孢他啶、多黏菌素、哌拉西林/他唑巴坦敏感率较高均大于 50.00%,对左氧氟沙星和美罗培南的敏感率均低于 50.00%,见表 3。

表 3 3 种革兰阴性菌对各种抗菌药物敏感率比较(%)

抗菌药物	阴沟肠杆菌 (n=8)	不动杆菌 (n=4)	铜绿假单胞菌 (n=4)
左氧氟沙星	100.00	0.00	40.00
复方磺胺甲噁唑	33.30	—	—
庆大霉素	57.14	0.00	0.00
阿米卡星	100.00	0.00	0.00
妥布霉素	25.00	0.00	0.00
苯唑西林	0.00	0.00	—
环丙沙星	66.70	0.00	—
亚胺培南	100.00	50.00	80.00
头孢吡肟	100.00	—	60.00
头孢他啶	62.50	0.00	80.00
头孢曲松	100.00	0.00	—
头孢呋辛	50.00	—	—
氨曲南	—	0.00	—
米诺环素	—	100.00	—
头孢哌酮/舒巴坦	100.00	50.00	40.00
替加环素	—	100.00	—
多黏菌素	—	100.00	100.00
美罗培南	100.00	0.00	25.00
哌拉西林/他唑巴坦	100.00	0.00	60.00
阿莫西林克拉维酸钾	0.00	—	—

注:—表示无数据。

2.4 抗菌药物治疗疗程 骨髓炎患者抗感染治疗疗程为 4~6 周,本研究骨髓炎患者中除了在院期间使用抗菌药物,患者出院带药(抗菌药物)或者嘱患者院外继续使用抗菌药物的患者仅 9 例,且患者出院后的用药依从性无法考证,因此,从现有资料来分析,本研究 118 例骨髓炎患者资料中,达到有效抗菌药物治疗疗程的患者所占比例非常少,仅 7.62%(9/118),第 1 次入院治疗失败后,2 次入院的患者有 47 例,2 次入院率高达 39.83%(47/118)。

3 讨 论

骨髓炎患者具有病程长,感染部位血循环差,局部组织瘢痕化,骨组织中抗菌药物难以达到有效杀菌

浓度,易诱发耐药性的特点,因此,一直是骨科抗感染的难点^[4]。传统治疗骨髓炎的方法是彻底清除死骨及炎性肉芽组织,消灭死腔及窦道,充分引流,控制感染,待局部皮肤条件好转后植骨,并选择合适的外固定方式固定^[5]。临床常采用外科手术和抗菌药物相结合的治疗方式,骨髓炎患者通常需 4~6 周抗感染治疗^[6-8]。

本研究收集的 2015—2017 年 118 例骨髓炎患者中,40 例患者此次入院前曾行骨科相关手术,而且共分离出 50 株不同类型的致病菌株。研究结果提示临床医务工作者在进行骨科手术时,应严格落实感控措施,按照骨科围术期预防感染的相关要求应用相应的抗菌药物,避免术中及术后感染的发生。

有研究指出骨髓炎抗感染治疗疗程需达 4~6 周^[7-8]。本研究结果显示,仅有少数骨髓炎患者抗感染治疗达到足疗程,在骨髓炎患者中 2 次入院率高达 39.83%。本研究结果显示,抗菌药物治疗疗程过短与骨髓炎复发之间存在一定的相关性,抗感染治疗疗程不足可能导致骨髓炎治疗失败,提示临床医务人员应加强对骨髓炎患者的宣教,对患者出院后抗感染治疗进行随访,保证患者抗感染治疗足疗程,但抗菌药物治疗疗程与骨髓炎发病率之间的相关性还有待于更进一步临床资料的收集与分析。

本院 2015—2017 年采集的骨髓炎患者临床标本细菌培养结果显示,最常见的细菌分别为耐甲氧西林表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及不动杆菌。在骨髓炎伴手术史的患者临床标本细菌培养结果中,仍然为这 5 种致病菌位居前五位。这一结果表明,骨髓炎患者致病菌分布可能存在地域性差别,与其他研究报道结果一致^[9-12]。因此,在临床实际治疗过程中,应重视本院患者的临床标本送检及细菌培养结果,经验性用药时也应应以本院前期检出的骨髓炎致病菌作为选药依据。

本研究中有 11 例化脓性骨髓炎患者,其中仅 3 例临床标本细菌培养结果为阳性,培养阳性率为 27.27%,其原因可能是患者长期使用抗菌药物,以及感染致病菌可能为厌氧菌及其他苛氧性细菌,应用常规方法不易检出。采用常规细菌培养方式与其他手段结合,可极大增强临床标本特殊菌的检出率^[13-14]。骨组织培养是诊断的金标准,溃疡拭子培养与骨培养的结果常不相符,因此,需要进行骨培养。另外有研究指出,骨组织窦道因与外界相通,临床标本细菌培养结果存在污染可能,因此,临床医务工作者应尽量在术中取病灶组织做细菌培养,从而更好地指导抗菌药物的应用^[15]。

本研究骨髓炎患者临床标本细菌培养结果显示骨髓炎致病菌分布存在地域特点,应立足患者自身及

本院的药敏试验结果选择合适的抗菌药物,并且应改进取材方法和细菌培养方法,从而为骨髓炎患者制定合理的抗感染治疗方案提供依据,同时合理控制抗菌药物的使用剂量和疗程,以巩固抗感染效果,防止骨髓炎复发。

参考文献

[1] 张震,魏屹东,季明华,等.胫骨慢性骨髓炎治疗进展[J].实用骨科杂志,2019,25(2):146-149.

[2] JERZY K, FRANCIS H. Chronic osteomyelitis bacterial flora, antibiotic sensitivity and treatment challenges[J]. Open Orthop J, 2018, 30(12):153-163.

[3] TAKI H, KRKOVIC M, MOORE E, et al. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends[J]. British J Med, 2016, 77(10):161-163.

[4] 张正东,李军,李沁,等.四肢长骨创伤后骨髓炎的诊疗进展[J].实用医学杂志,2019,35(4):658-661.

[5] FORSBERG J A, POTTER B K, CIERNY G, et al. Diagnosis and management of chronic infection[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2011, 19 (Suppl 1):S8-S19.

[6] 张震,魏屹东,汪伟基,等.多种技术联用治疗难治性骨髓炎的疗效分析[J/CD].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(5):628-633.

[7] 桑福德.热病-抗微生物治疗指南[M].46版.北京:中国

协和医科大学出版社,2016:4-5.

[8] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:101-102.

[9] 魏丽艳,刘畅,卞婧,等.北京积水潭医院创伤性骨髓炎患者病原菌分布及抗菌药物应用情况分析[J].临床药物治疗杂志,2019,17(10):42-45.

[10] 王燕萍,陈娅,武新安,等.慢性骨髓炎的病原学特点及抗菌药物治疗进展[J].中国药房,2015,26(20):2867-2870.

[11] 黄俊灵,杨晶,季萍,等.创伤后慢性骨髓炎细菌谱及药敏分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(2):214-216.

[12] 乔林,夏志林,刘健,等.多中心创伤后慢性骨髓炎的细菌谱特点及药敏分析[J].中华创伤骨科杂志,2016,18(9):769-774.

[13] 刘学光,孙振中,宋升,等.创伤性骨髓炎感染控制的临床研究[J].创伤外科杂志,2018,20(6):461-463.

[14] WU Z Q, ZENG D L, YAO J L, et al. Research progress on diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis[J]. Chin Med Sci J, 2019, 34(3):211-220.

[15] 王平山,徐斌,刘立峰,等.71例慢性骨髓炎的菌群特点及治疗效果[J].中华医院感染学杂志,2011,21(18):3863-3865.

(收稿日期:2019-12-06 修回日期:2020-06-22)

(上接第 2276 页)

[9] 张朝燕,田亚强,苏旭东.妊娠早期血清 25-羟维生素 D₃ 水平与妊娠期糖尿病发病风险的研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(16):7617-7619.

[10] JAMILIAN M, SAMIMI M, EBRAHIMI F A, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(2):459-468.

[11] LABUDZYNSKYI D O, MANOYLOV K U, SHYMAN-SKYY I O, et al. Immunoregulatory effects of vitamin D₃ in experimentally induced type 1 diabetes[J]. Cytol Gene, 2016, 50(4):231-240.

[12] YE X, JU S, DUAN H, et al. Immune checkpoint molecule PD-1 acts as a novel biomarker for the pathological process of gestational diabetes mellitus[J]. Bio Med, 2017, 11(9):741-749.

[13] 杨晓菊,刘刚,韩淑娟,等.妊娠糖尿病患者红细胞免疫黏附功能与 T 细胞亚群的变化及其临床意义[J].中国糖尿病杂志,2008,20(3):139-141.

[14] ATÈGBO J M, GRISSA O, YESSOUFOU A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia[J]. J Clin Endocrinol, 2006, 91(10):4137-4143.

[15] 卢敏,王英,陈青,等.炎症及脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病发病的相关性及在产褥期的变化[J].中国妇幼保健,2018,33(8):1767-1770.

[16] CARVALHO J T G, SCHNEIDER M, CUPPARI L, et al. Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment; a randomized controlled pilot trial[J]. PLoS One, 2017, 12(6):e179540.

[17] XIE Z, CHEN J, ZHENG C, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells[J]. Immunol, 2017, 152(3):414-424.

[18] SASSI F, TAMONE C, D AMELIO P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. Nutrients, 2018, 10(11):1656.

[19] IMANPARAST F, JAVAHERI J, KAMANKESH F, et al. The effects of chromium and vitamin D₃ co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor- α in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2020, 45(5):471-477.

(收稿日期:2020-01-06 修回日期:2020-06-25)