

感染性疾病实验室研究专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.001

沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎临床特征和实验室检查*

贺文芳¹, 黄培培², 苏博³, 齐悦⁴, 周磊¹, 周柯¹,
宋征⁵, 周成⁶, 郝晓柯¹, 刘家云^{1△}

1. 空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032; 2. 空军军医大学第一附属医院骨科, 陕西西安 710032; 3. 空军军医大学第二附属医院检验科, 陕西西安 710038; 4. 延安大学医学院, 陕西延安 716000; 5. 空军军医大学第一附属医院病理科, 陕西西安 710032;
6. 空军军医大学第一附属医院核医学科, 陕西西安 710032

摘要:目的 分析沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者的临床和实验室特征, 以促进该病的早期诊疗和预防。**方法** 回顾性分析两家三甲医院 10 年内经培养确诊为沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者的临床特征及实验室检查结果。**结果** 在 11 例沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者中, 50% 以上免疫力正常。所有患者根据免疫功能分为免疫正常组(6 例)和免疫抑制组(5 例)。患者临床表现不典型, 包括骨关节肿痛、发热、菌血症; 膝关节和髌关节是主要受累部位。沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者出现了不同程度的贫血, 与正常参考区间比较, 其红细胞计数和血红蛋白水平降低, 清蛋白水平降低, C 反应蛋白水平升高, 活化部分凝血活酶时间延长, D-二聚体水平升高; 免疫抑制组和免疫正常组间上述指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。肠炎沙门菌是引起骨感染的主要病原体, 所有分离菌均对头孢曲松钠、复方磺胺甲噁唑和亚胺培南敏感。11 例患者中, 4 例治疗后痊愈, 无后遗症, 且从起病到开始接受治疗的时间均在 1 个月之内, 而从起病到开始接受治疗的时间在 1 个月以上者均存在不同程度的不良预后。**结论** 沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎在免疫功能正常和抑制的患者中均不少见, 起病隐匿, 主要累及膝关节和髌关节, 多伴有红细胞计数和血红蛋白水平降低, 清蛋白水平降低, C 反应蛋白水平升高, 早发现和规范疗程治疗可降低致畸率。

关键词: 沙门菌; 骨关节病; 骨髓炎; 临床表现

中图法分类号: R684

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2017-06

Clinical features and laboratory examination of Salmonella suppurative osteoarthritis and osteomyelitis*

HE Wenfang¹, HUANG Peipei², SU Bo³, QI Yue⁴, ZHOU Lei¹, ZHOU Ke¹, SONG Zheng⁵,
ZHOU Cheng⁶, HAO Xiaoke¹, LIU Jiayun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Orthopedics, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 4. Medical College, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China;
5. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 6. Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical and laboratory characteristics of patients with Salmonella suppurative osteoarthritis and osteomyelitis in order to promote the early diagnosis, treatment and prevention of the disease. **Methods** The clinical characteristics and laboratory examination results of patients with Salmonella suppurative osteoarthritis and osteomyelitis diagnosed in two tertiary hospitals within 10 years were analyzed retrospectively. **Results** More than 50.0% of the 11 patients with Salmonella suppurative osteoarthritis and osteomyelitis had normal immunity. The clinical manifestations were atypical, including bone and joint swelling and pain, fever, bacteremia. Knee and hip joints were the main affected parts. Patients with Salmonella suppurative osteoarthritis and osteomyelitis had varying degrees of anemia. Compared with the normal refer-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81972026)。

作者简介: 贺文芳, 女, 主治医师, 主要从事感染性疾病快速诊断和细菌耐药机制研究。△ 通信作者, E-mail: jiayun@fmmu.edu.cn。

ence interval, red blood cell count and hemoglobin levels of patients were reduced, albumin levels were reduced, C-reactive protein levels were increased, activated partial thromboplastin time was prolonged, and D-dimer levels were increased, but there were no significant differences in the above indexes between immunosuppressive group and normal immune group ($P > 0.05$). *Salmonella* Enteritidis was the main pathogen causing bone infection. All isolates were sensitive to ceftriaxone sodium, compound sulfamethoxazole and imipenem. Among the 11 patients, 4 patients recovered after treatment without sequelae, and the course of disease from the onset to the beginning of treatment was within 1 month, the patients whose course of disease from the onset to the beginning of treatment was more than 1 month had different degrees of adverse prognosis. **Conclusion** *Salmonella* suppurative osteoarthritis and osteomyelitis is not uncommon in patients with normal and suppressed immune function. The onset is occult, mainly involving the knee and hip joints. It is often accompanied by decreased erythrocyte count and hemoglobin level, decreased albumin level, increased C-reactive protein level. Early detection and standardized treatment could reduce the teratogenicity rate.

Key words: *Salmonella*; osteoarthritis; osteomyelitis; clinical features

沙门菌为肠杆菌科致病菌,其感染在世界范围内流行,2017 年约 77 500 例因非伤寒沙门菌(NTS)感染而死亡,该菌感染在发展中国家的发病率高于发达国家,且在欠发达地区造成巨大的医疗负担^[1]。沙门菌属包括伤寒沙门菌(TS)和 NTS,前者主要引起伤寒和副伤寒,后者则是胃肠炎的主要病原菌。在免疫功能低下、使用激素、存在外伤、镰刀型细胞贫血的患者中易引起肠外感染,导致败血症、骨关节感染、主动脉炎、脑膜炎和淋巴结炎等^[2-4]。在儿童中,约 0.2% 沙门菌感染患儿表现为骨关节感染^[5],而在系统性红斑狼疮患者中,约 59% 的化脓性骨关节炎由沙门菌所致^[6]。但是由于沙门菌化脓性骨关节炎起病隐匿,进展缓慢,一旦出现症状,大多需要抗菌药物联合外科干预治疗,致残率高,因此需要引起重视^[7]。目前,沙门菌骨感染多通过细菌培养确诊,耗时长,使用抗菌药物治疗后可能会出现假阴性结果,因此,研究者对沙门菌骨感染的临床和实验室检查特征认识还有待提高。本研究拟对两家大型三甲医院 10 年的沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎病例的临床和实验室数据进行回顾性分析,旨在提高沙门菌骨感染早期诊断率和早期治疗率,降低沙门菌相关致残致畸发生率。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集两家大型三甲医院骨科 2011—2020 年经两份以上标本培养确诊沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎的病例资料。两家医院共入组 11 例患者,男女比例为 8:3;平均年龄为(42.36±16.16)岁。11 例患者为单一沙门菌感染,其中 6 例为肠炎沙门菌,3 例为血清型不明的沙门菌属,1 例为 TS,1 例为鼠伤寒沙门菌。5 例累及膝关节,其中 1 例同时累及同侧股骨,1 例同时累及比目鱼肌和腓肠肌,其余 3 例为单独膝关节感染;4 例累及髌关节,其中 1 例还累及腹直肌和髂腰肌;2 例累及下肢长骨。所有患者累及

部位和累及长骨左右侧差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者根据免疫功能分为免疫正常组(6 例)和免疫抑制组(5 例)。

1.2 方法 标本采集和细菌培养按照《全国临床检验操作规程》第 4 版^[8]操作,沙门菌属药敏采用 K-B 法进行检测,药敏判读执行 2021 年美国临床和实验室标准化协会(CLSI)M100 标准^[9];外周血细胞分析采用日本希森美康 XE2100 全自动血液分析仪测定,方法包括阻抗法、比色法、荧光染色法;凝血指标采用日本希森美康 CS5100 测定,包括凝固法、免疫法;C 反应蛋白(CRP)采用罗氏 Cobas E601 测定,方法为电化学发光法;清蛋白采用日立全自动生化仪 7600 测定,方法为溴甲酚绿(BCG)法。采用 Somatom Definition Flash 或 Somatom Definition 中的任意一个进行扫描获取 CT 图像。管电压 120 kV,管电流为仪器设定自动毫安秒,层间距为 1.5 mm。

1.3 观察指标 对患者的年龄、性别、既往史、症状、病理、术中所见、影像学特征和转归及实验室检查结果进行分析。实验室检查包括白细胞计数[正常参考区间:(3.5~9.5)×10⁹/L]、中性粒细胞百分比(正常参考区间:0.40~0.75)、淋巴细胞百分比(正常参考区间:0.20~0.50)、单核细胞百分比(正常参考区间:0.01~0.06)、血小板[正常参考区间:(125~350)×10⁹/L]、红细胞计数[正常参考区间:男(4.30~5.80)×10¹²/L;女(3.80~5.10)×10¹²/L]、血红蛋白(正常参考区间:男 130~175 g/L;女 115~150 g/L)、凝血酶原时间(PT)(正常参考区间:9.8~12.1 s)和活化部分凝血活酶时间(APTT)(正常参考区间:22.7~31.8 s)、D-二聚体(D-D)(正常参考区间:0.00~0.60 mg/L)、清蛋白(正常参考区间:40~55 g/L)及 CRP(正常参考区间:<5.00 mg/L)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者术中所见和病理表现 术中所见:骨关节炎患者术中可见大量红褐色浓稠关节液,混有大量炎性滑膜组织,软骨面破坏,病灶多局限,部分髋关节感染者可与腹直肌、髂腰肌相通形成脓腔,部分膝关节感染者可与腓肠肌和比目鱼肌相通,形成脓腔并使肌肉坏死。骨髓炎患者累及下肢长骨时会有大量肉芽组织,骨干破坏,并形成死骨。

病理表现:骨关节炎表现为玻璃样变伴纤维组织坏死,肉芽组织增生,伴大量炎性细胞浸润,可见纤维素沉积,见图 1。骨髓炎表现为骨小梁间纤维组织增生伴慢性炎症,局部慢性肉芽肿性炎症伴坏死,肉芽组织增生,有患者可见死骨形成。

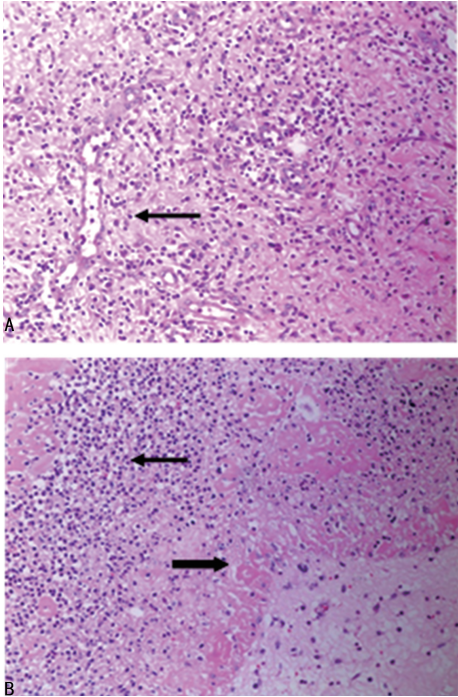
2.2 影像学检查结果 CT 结果显示,骨质破坏,周围软组织肿胀,部分可形成脓肿和关节腔积液。

2.3 免疫抑制组和免疫正常组临床特征分析 两组患者在确诊前均无胃肠炎和镰状细胞贫血病史。免疫抑制组为存在抗中性粒细胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎(2 例)、系统性红斑狼疮(1 例)、慢性肾功能不全(1 例)和毛囊炎(1 例)等基础疾病,均接受过激素治疗的患者,分别在激素治疗 2 月、3 月、4 月、6 月和 24 月后感染沙门菌。两组分别有 40.00% 和 66.67% 的患者有发热症状,且大多表现为间歇低热,2 例伴有 38℃ 以上的高热。免疫抑制组和免疫正常组临床特征比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。沙门菌感染来源不明确,仅有 1 例患者在髋关节感染症状出现前 7 个月经血液培养到肠炎沙门菌。

2.4 实验室检查指标分析 沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者存在不同程度的贫血,与正常参考区间

比较,沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者红细胞计数和血红蛋白水平降低,清蛋白水平降低,CRP 水平上升,APTT 延长,D-D 水平升高。免疫抑制组和免疫正常组实验室检查指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 治疗和转归分析 所有患者均接受了抗菌药物和外科治疗。外科手术包括刮除,切除感染和坏死的组织,并去除死骨。抗菌药物采用头孢曲松钠治疗。11 例患者中,4 例治疗后痊愈,无后遗症,且从起病到开始接受治疗的时间均在 1 个月之内,其中 3 例为免疫功能正常者,1 例为免疫功能抑制者(ANCA 相关性血管炎)。而从起病到开始接受治疗的时间在 1 个月以上者均存在不同程度的不良预后,表现为活动受限(1 例)、关节屈曲挛缩(4 例)、双下肢不等长(2 例),其中有 3 例患者进行了关节置换,分别为膝关节 1 例和髋关节 2 例。



注:A 图显示肉芽组织形成,箭头指向肉芽组织;B 图显示坏死(粗箭头)和炎性细胞浸润(细箭头)。

图 1 病理表现

表 1 免疫抑制组和免疫正常组临床特征比较[n 或 n (%) 或 $\bar{x} \pm s$ 或 Min~Max]													
组别	n	性别 (男)	年龄(岁)	糖皮质激素 用药史	糖皮质激素 使用时间(月)	外伤史	非感染性 骨关节炎史	发热	累及部位			累及长骨 左侧	形成 窦道
									膝关节	髋关节	下肢长骨		
免疫抑制组	5	3(60.00)	45.8±19.2	5(100.00)	2~24	0(0.00)	1(20.00)	2(40.00)	3	2	0	2(40.00)	0(0.00)
免疫正常组	6	5(83.33)	39.5±14.3	0(0.00)	—	1(16.67)	4(66.67)	4(66.67)	2	2	3*	2(33.33)	1(16.67)

注: * 为 1 例患者同时累及下肢长骨和膝关节;— 为无数据。

2.6 沙门菌药物敏感性试验结果 对 11 株沙门菌的药敏结果进行统计,菌株对氨苄西林的耐药率较高,近 50.00%;未见对头孢曲松钠、复方磺胺甲噁唑

和亚胺培南耐药和中介菌株;未见对喹诺酮类抗菌药物环丙沙星耐药菌株,但中介菌株占 27.27%。见表 3。

表 2 沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎实验室检查结果[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分比	淋巴细胞 百分比	单核细胞 百分比	血小板 ($\times 10^9/L$)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)
免疫抑制组	5	9.91 $\pm$ 3.34	0.80 $\pm$ 0.12	0.12(0.07, 0.22)	0.06 $\pm$ 0.03	188 $\pm$ 78	3.63 $\pm$ 0.70
免疫正常组	6	9.89 $\pm$ 3.36	0.73 $\pm$ 0.12	0.16(0.09, 0.28)	0.08 $\pm$ 0.03	275 $\pm$ 93	4.30 $\pm$ 1.06
<i>t/U</i>		0.01	1.03	17.00	1.16	1.80	1.33
<i>P</i>		0.99	0.33	0.57	0.27	0.1	0.21

组别	<i>n</i>	血红蛋白 (g/L)	PT (s)	APTT (s)	D-D(g/L)	清蛋白 (g/L)	CRP (mg/L)
免疫抑制组	5	110.17 $\pm$ 22.66	11.82 $\pm$ 1.62	31.64 $\pm$ 7.14	1.15(0.80, 205.17)	32.37 $\pm$ 4.76	49.55(24.65, 121.58)
免疫正常组	6	123.86 $\pm$ 31.32	11.83 $\pm$ 1.45	32.70 $\pm$ 9.64	0.47(0.25, 3.42)	34.69 $\pm$ 6.93	35.70(15.72, 59.07)
<i>t/U</i>		0.88	0.01	0.20	7.00	0.69	12.00
<i>P</i>		0.39	0.99	0.84	0.18	0.50	0.34

表 3 沙门菌药敏结果分析(%)

抗菌药物	敏感率	中介率	耐药率
氨苄西林	55.56	0.00	44.44
环丙沙星	72.73	27.27	0.00
复方磺胺甲噁唑	100.00	0.00	0.00
头孢曲松钠	100.00	0.00	0.00
亚胺培南	100.00	0.00	0.00

3 讨 论

沙门菌有 2 600 多个血清型,其中大多可对人体致病,其可以潜伏在吞噬细胞内,故称为胞内菌,其侵袭吞噬细胞时可通过血液循环系统播散到远端器官^[10]。NTS 较 TS 更容易引起侵袭性感染^[11],在本研究也呈现类似的情况,引起骨关节炎感染的 NTS 占 90.90%,且 54.55%的侵袭性感染由肠炎沙门菌引起。NTS 引起侵袭性感染的原因,与其可以产生生物膜、抑制骨髓中的 IgG(+)浆细胞产生有效的体液免疫记忆有关^[12]。有研究报道,在儿童中,NTS 感染约 7.5%(34/453)发展为侵袭性感染,包括血流感染、肠穿孔、中毒性巨结肠、化脓性关节炎等,发生化脓性关节炎的概率为 0.22%^[5]。在荷兰,约 4.6%的 NTS 感染为侵袭性,其感染率升高与冬季、老年人和居住在偏远地区相关^[13]。NTS 还是导致感染性主动脉炎的原病菌,该病病死率很高。侵袭性感染主要由粪口途径传播,即人摄入污染的食物、牛奶或水后感染,也可通过接触爬行动物如海龟、蜥蜴、变色龙等感染,由血流播散到各器官或者直接侵袭周围组织和器官^[14-15]。

沙门菌骨感染既可见于结缔组织病患者、糖尿病患者、艾滋病患者、老年人、儿童等免疫功能低下人群,也可见于免疫功能正常人群,后者往往有外伤或骨关节炎等病史^[16]。该病通常起病隐匿,仅少数

(17.91%)患者有胃肠炎表现^[17],本研究中无患者有胃肠炎表现,但 54.55%的患者有发热,多表现为间歇低热,感染部位肿痛,可累及膝关节、髌关节、下肢长骨。文献报道,沙门菌属还可引起脊柱、骨盆和颅骨等感染^[17]。本研究中,沙门菌感染来源不明确,仅有 1 例患者在髌关节感染症状出现前 7 个月经血液培养到肠炎沙门菌,推断可能是通过血源播散引起髌关节感染。有研究发现,沙门菌骨感染还会增强自身免疫反应继而加重系统性红斑狼疮的症状^[18]。

与最常见的金黄色葡萄球菌骨关节感染者相比较,NTS 感染的儿童骨盆和/或脊柱受累的概率更大^[19]。本研究实验室检查结果显示,沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者存在不同程度的贫血,与正常参考区间比较,沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者红细胞计数和血红蛋白水平降低,清蛋白水平降低,CRP 上升,APTT 延长,D-D 水平升高,与 BRITTO 等^[20]和 RUSSELL 等^[21]的研究结果相似。临床需要定期监测凝血指标,尤其是 APTT,以避免出血发生。

沙门菌化脓性骨感染患者影像学通常表现为感染性病变,常用的影像学检查手段如 X 线平片、CT 等对沙门菌骨感染早期特异性诊断存在不足,一项研究发现,¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-FDG PET)可用于快速诊断沙门菌感染合并椎骨感染灶存在与否^[22]。该技术在鼠伤寒沙门菌感染所致的胸主动脉炎的诊断和疗效监测也有很好的应用^[23]。沙门菌骨关节炎病理表现为慢性化脓性炎症,部分表现为肉芽肿性炎症,需与结核感染相鉴别。

有研究表明,单独应用抗菌药物治疗沙门菌化脓性骨关节炎可达到 80.00%的治愈率;外科干预联合抗菌药物治疗可达到 75.68%的治愈率,总治愈率 77.61%^[17]。然而该病可留下关节屈曲挛缩、双下肢不等长等后遗症。早期诊断、积极治疗是预防后遗症的关键手段。本研究发现,起病到开始接受治疗的时

间在 1 个月内的患者更容易痊愈且无任何后遗症。因此,对于血液培养出沙门菌的免疫功能低下患者,一定要规范治疗,根据药敏结果,足剂量、足疗程治疗,否则可能会播散到其他器官或组织从而导致其功能障碍或反复感染。

本研究中分离的沙门菌属无三代头孢菌素和喹诺酮类耐药菌株,值得注意的是,环丙沙星的中介率为 27.27%,因此,使用喹诺酮类药物时需警惕耐药菌的产生。有文献报道,侵袭性 NTS 对磺胺类、环丙沙星、头孢噻肟的耐药率分别为 59.0%、15.2% 和 8.5%,高于本研究结果,这可能与研究人群、地域、感染部位等不同有关^[24]。氟喹诺酮类耐药与编码 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 基因的喹诺酮抗性决定区域中的染色体突变有关,并且可通过质粒介导耐药机制^[25]。有研究发现,沙门菌的基因型与耐药性、侵袭性及疾病严重程度无相关性^[20,26]。但一项关于儿童 NTS 感染的研究表明,侵袭性 NTS 的耐药率较非侵袭性 NTS 低^[26]。因此,定期监测沙门菌的耐药性及耐药基因对预防和控制沙门菌感染具有重大意义^[27]。

沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎少见但不罕见,尤其在结缔组织病的骨感染中可占到一半以上,需引起临床注意。沙门菌化脓性骨关节炎和骨髓炎患者存在不同程度的贫血,与正常参考区间比较,沙门菌骨关节炎和骨髓炎患者红细胞计数和血红蛋白水平降低,清蛋白水平降低,CRP 水平上升,APTT 延长,D-D 水平升高,早期识别沙门菌感染,并给予有效治疗是遏制严重后遗症的关键,必要时应给予外科干预治疗,在易感人群和沙门菌高流行率地区也可通过接种疫苗来降低感染率^[28]。

参考文献

- [1] GBD 2017 Non-Typhoidal Salmonella Invasive Disease Collaborators. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Infect Dis, 2019,19(12):1312-1324.
- [2] CABARET B, COUEC M L, LORROT M, et al. Multifocal osteoarticular infection caused by Salmonella non typhi in a child with sickle cell disease[J]. Arch Pediatr, 2013, 20(4):398-402.
- [3] BELAY A, ASHAGRIE M, SEYOUM B, et al. Prevalence of enteric pathogens, intestinal parasites and resistance profile of bacterial isolates among HIV infected and non-infected diarrheic patients in Dessie Town, Northeast Ethiopia[J]. PloS One, 2020, 15(12):e243479.
- [4] IKEJIRI K, SUZUKI K, ITO A, et al. Invasive Salmonella Enteritidis infection complicated by bacterial meningitis and vertebral osteomyelitis shortly after influenza A infection in an immunocompetent young adult[J]. J Infect

- Chemother, 2020, 26(2):269-273.
- [5] CHANG Y J, CHEN M C, FENG Y, et al. Highly antimicrobial-resistant Nontyphoidal Salmonella from retail meats and clinical impact in children, Taiwan[J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(4):432-438.
- [6] HUANG J L, HUNG J J, WU K C, et al. Septic arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: salmonella and nonsalmonella infections compared[J]. Semin Arthritis Rheum, 2006, 36(1):61-67.
- [7] ROHILLA R, BHATIA M, GUPTA P, et al. Salmonella osteomyelitis: a rare extraintestinal manifestation of an endemic pathogen[J]. J Lab Physicians, 2019, 11(2):164-170.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 643-645.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing: M100 [S]. 31st ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2021.
- [10] HARRELL J E, HAHN M M, D'SOUZA S J, et al. Salmonella biofilm formation, chronic infection, and immunity within the intestine and hepatobiliary tract[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:624622.
- [11] TACK B, VANAENRODE J, VERBAKEL J Y, et al. Invasive non-typhoidal Salmonella infections in sub-Saharan Africa: a systematic review on antimicrobial resistance and treatment[J]. BMC MED, 2020, 18(1):212.
- [12] MANNE C, TAKAYA A, YAMASAKI Y, et al. Salmonella SiiE prevents an efficient humoral immune memory by interfering with IgG(+) plasma cell persistence in the bone marrow[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(15):7425-7430.
- [13] MUGHINI-GRAS L, PIJNACKER R, DUIJSTER J, et al. Changing epidemiology of invasive non-typhoid Salmonella infection: a nationwide population-based registry study[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(7):941-949.
- [14] GARDINI G, ZANOTTI P, PUCCI A, et al. Non-typhoidal Salmonella aortitis[J]. Infection, 2019, 47(6):1059-1063.
- [15] MEYER S P, RELLY C, HUG M, et al. Risk factors for invasive reptile-associated salmonellosis in children[J]. Vector Borne Zoonotic Dis, 2013, 13(6):419-421.
- [16] GAUJOUX-VIALA C, ZELLER V, LECLERC P, et al. Osteomyelitis in adults: an underrecognized clinical entity in immunocompetent hosts: a report of six cases[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(1):75-79.
- [17] HUANG Z D, WANG C X, SHI T B, et al. Salmonella osteomyelitis in adults: a systematic review[J]. ORTHOP SURG, 2021, 13(4):1135-1140.
- [18] BATTAGLIA M, GARRETT-SINHA L A. Bacterial infections in lupus: roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4:100078.

- 肺部感染及其中医药防治的研究进展[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(6): 424-428.
 - [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 182.
 - [6] QUINTON L J, WALKEY A J, MIZGERD J P. Integrative physiology of pneumonia[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1417-1464.
 - [7] LANKS C W, MUSANI A I, HSIA D W. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 487-501.
 - [8] ZHUANG Q D, MA H Y, ZHANG Y, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis with nonneutropenic patients[J]. *Can Respir J*, 2017, 2017: 3685261.
 - [9] LI H, GAO H, MENG H, et al. Detection of pulmonary infectious pathogens from lung biopsy tissues by metagenomic next-generation sequencing[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 205.
 - [10] DE BENEDICTIS F M, KEREM E, CHANG A B, et al. Complicated pneumonia in children[J]. *Lancet*, 2020, 396(10253): 786-798.
 - [11] JAIN S, SELF W H, WUNDERINK R G, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. adults[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(5): 415-427.
 - [12] SIMNER P J, MILLER S, CARROLL K C. Understanding the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(5): 778-788.
 - [13] HAN D, LI Z, LI R, et al. mNGS in clinical microbiology laboratories: on the road to maturity[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(5/6): 668-685.
 - [14] MITCHELL S L, SIMNER P J. Next-generation sequencing in clinical microbiology: are we there yet? [J]. *Clin Lab Med*, 2019, 39(3): 405-418.
 - [15] XIE Y, DU J, JIN W, et al. Next generation sequencing for diagnosis of severe pneumonia: China, 2010—2018 [J]. *J Infect*, 2019, 78(2): 158-169.
 - [16] SCHLABERG R, CHIU C Y, MILLER S, et al. Validation of metagenomic next-generation sequencing tests for universal pathogen detection[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(6): 776-786.
 - [17] MIAO Q, MA Y, WANG Q, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl 2): S231-S240.
 - [18] CHIU C Y, MILLER S A. Clinical metagenomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6): 341-355.
 - [19] BESSER J, CARLETON H A, GERNER S P, et al. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(4): 335-341.
- (收稿日期: 2021-12-06 修回日期: 2022-04-01)
-
- (上接第 2021 页)
- [19] BOGUNIEWICZ J, RUBIANO L A, KAPLAN S L, et al. Comparison of musculoskeletal infections due to non-typhoidal salmonella species and staphylococcus aureus in immunocompetent children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(10): 1020-1024.
 - [20] BRITTO C D, MATHIAS S, BOSCO A, et al. Pathogen genomic surveillance of typhoidal Salmonella infection in adults and children reveals no association between clinical outcomes and infecting genotypes[J]. *Trop Med Health*, 2020, 48: 58.
 - [21] RUSSELL C D, TSANG S J, SIMPSON A, et al. Outcomes, microbiology and antimicrobial usage in pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis: messages for clinical practice[J]. *J Bone Jt Infect*, 2020, 5(2): 67-75.
 - [22] WIN Z, O'FLYNN E, O'ROURKE E J, et al. F-18 FDG PET in the diagnosis and monitoring of salmonella vertebral osteomyelitis: a comparison with MRI[J]. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(7): 437-440.
 - [23] GUFFROY B, VILLEVAL-FEDERICI L, HEIMBURGER C, et al. Management of Salmonella typhimurium sepsis with thoracic infectious aortitis using (18) F-FDG PET/CT[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(1): 356-357.
 - [24] ZHAN Z, XU X, GU Z, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of invasive non-typhoidal Salmonella in China, 2007—2016[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 2885-2897.
 - [25] CRUMP J A, SJOLUND-KARLSSON M, GORDON M A, et al. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(4): 901-937.
 - [26] KE Y, LU W, LIU W, et al. Non-typhoidal Salmonella infections among children in a tertiary hospital in Ningbo, Zhejiang, China, 2012—2019[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14(10): e8732.
 - [27] MOON D C, KIM S J, MECHESSO A F, et al. Mobile colistin resistance gene mcr-1 detected on an IncI2 plasmid in salmonella typhimurium sequence type 19 from a healthy pig in South Korea[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 398.
 - [28] PICCINI G, MONTOMOLI E. Pathogenic signature of invasive non-typhoidal Salmonella in Africa: implications for vaccine development[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(9): 2056-2071.
- (收稿日期: 2021-11-29 修回日期: 2022-04-08)