

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.11.005

· 论 著 ·

骨关节感染病原学及其临床特征的回顾性研究

李湘燕, 施学东, 郑波

(北京大学第一医院, 北京 100034)

[摘要] **目的** 分析骨关节感染的主要病原体分布、药敏结果及相关临床特征, 为其临床治疗提供依据。**方法** 回顾性调查北京大学第一医院 2009—2016 年经病原学和病理明确诊断骨关节感染的住院患者的临床资料及病原学结果, 并对调查资料进行统计、分析。**结果** 共纳入 99 例细菌性骨关节感染病例, 分离骨关节感染病原菌 100 株, 革兰阳性细菌占 67.00%, 其中葡萄球菌占 49.00%, 31 株革兰阴性细菌中肠杆菌科细菌占 67.74%。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的分离率为 16.13%, 葡萄球菌属细菌对氟喹诺酮类和利福平的耐药率均低于 30%。合并其他部位感染(尿路感染、肠道感染、血流感染)是骨关节革兰阴性菌感染的独立危险因素($P=0.027$, $OR=10.536$, $95\%CI:1.300\sim85.417$)。**结论** 葡萄球菌属细菌仍然是骨关节感染的主要病原体, MRSA 比例较低。有尿路和肠道感染, 植入物时间较长的患者出现骨关节感染时需考虑革兰阴性菌感染的可能。

[关键词] 骨关节感染; 葡萄球菌; 植入物相关感染; 耐药性; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R181.3⁺² **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)11-0969-05

Retrospective study on pathogens and clinical characteristics of osteoarticular infection

LI Xiang-yan, SHI Xue-dong, ZHENG Bo (Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the distribution of main pathogens, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics of osteoarticular infection, and provide evidence for clinical treatment. **Methods** A retrospective survey was conducted on clinical data and pathogenic results of hospitalized patients with osteoarticular infection diagnosed by etiology and pathology in Peking University First Hospital from 2009 to 2016, surveyed data were analyzed statistically. **Results** A total of 99 cases of bacterial osteoarticular infection were enrolled, 100 strains of pathogenic bacteria were isolated, gram-positive bacteria accounted for 67.00%, 49.00% of which were *Staphylococcus spp.*, Enterobacteriaceae bacteria accounted for 67.74% of 31 strains of gram-negative bacteria. Isolation rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was 16.13%, resistance rates of *Staphylococcus spp.* to fluoroquinolones and rifampicin were both lower than 30%. Complication with other site infection (urinary tract infection, intestinal infection, bloodstream infection) was an independent risk factor for gram-negative bacterial osteoarticular infection ($P=0.027$, $OR=10.536$, $95\%CI:1.300-85.417$). **Conclusion** *Staphylococcus spp.* is still the main pathogen causing osteoarticular infection, proportion of MRSA is low. Patients with urinary tract infection and intestinal infection as well as long duration of implant should be considered the possibility of gram-negative bacterial infection when they develop osteoarticular infection.

[Key words] osteoarticular infection; *Staphylococcus*; implant-related infection; drug resistance, microbial

[Chin J Infect Control, 2018, 17(11):969-973]

[收稿日期] 2018-02-12

[基金项目] 国家科技支撑计划基金(2012EP001002)

[作者简介] 李湘燕(1970-),女(汉族),广东省江门市人,副主任医师,主要从事感染性疾病诊治及生物膜相关感染机制及干预研究。

[通信作者] 郑波 E-mail:doctorzhengbo@163.com

由于骨关节病发病率的迅速上升,很多骨关节感染的非特异症状常常被误认为骨关节病及骨质疏松的表现而被忽略。目前,人工植入物相关感染日渐增多,而相关指南中明确人工关节感染的诊断需有人工关节部位的疼痛、3 次以上的反复病原学培养以及组织学结果的证据^[1-2]。骨关节感染病灶隐蔽,获得病原学结果比较困难,导致骨关节感染诊断困难、治疗延迟。因此,了解骨关节感染相关临床特征及其病原学对早期进行针对性治疗有重要的指导意义。目前,国内文献虽然有多中心或单中心骨关节感染的报道^[3-5],但仅局限于其病原学的检测结果,未能与临床结合。本研究通过回顾性收集经临床、病原学和病理学证据确诊的骨关节感染病例,分析其临床及病原学特征,为其临床治疗提供可靠依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2009 年 1 月—2016 年 12 月入住北京大学第一医院,依据临床症状、体征、无菌部位标本病原学培养(标本种类为:关节液、脊椎穿刺物、术中取脓液或组织)以及病理诊断的结果,符合骨关节感染诊断的患者,剔除骨科术后皮肤软组织感染病例。通过电子病历系统收集患者性别、年龄、基础疾病、临床症状、实验室检查、细菌培养及药敏结果。

1.2 相关定义

1.2.1 植入物相关感染 患者有植入人工关节或固定物,术中证实人工关节或固定物周围有脓液包裹且脓液培养阳性。

1.2.2 免疫抑制状态 服用糖皮质激素(强的松 ≥ 10 mg/d)及免疫抑制剂 1 个月以上。

1.2.3 近期抗菌药物使用史 患者近 3 个月内使用过抗菌药物。

1.2.4 合并其他感染 患者入院时出现骨关节感染灶以外的感染症状、体征及实验室检查异常,电子病历出院诊断中有其他系统感染的诊断。

1.3 细菌药敏试验 药敏测定采用肉汤稀释法测定最低抑菌浓度(MIC)值,同一患者多次培养为同一菌种者,以第一次培养结果的药敏结果记入统计。各菌种质控菌株均采用以美国临床实验室标准化协会(CLSI)推荐的质控菌株,依据 CLSI 2017 年版折点判断药敏结果^[6]。

1.4 统计学方法 应用统计软件 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料依据是否为正态分布分别采用

均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数、四分位间距 $[M, (P_{25}, P_{75})]$ 表示。不同组间临床特点比较根据变量特点采用独立样本 *t* 检验、Mann-Whitney 检验、卡方或 Fisher 精确检验,采用 logistic 单因素和多因素回归分析骨关节感染患者不同类别细菌感染的相关危险因素。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床特征 共收集符合骨关节感染诊断的患者 103 例,剔除病理明确为脊柱结核感染 4 例,最终纳入 99 例细菌性骨关节感染病例,其中 38 例(38.38%)患者为植入物相关感染。61 例非植入物感染患者中骨髓炎 13 例,化脓性脊柱炎 27 例,化脓性关节炎 21 例。78 例(78.79%)患者首发症状为局部疼痛,5 例(5.05%)患者以单纯发热为首发症状,仅 16 例(16.16%)患者起病时同时有发热和局部疼痛表现。15 例(15.15%)患者合并其他部位感染,其中 11 例为尿路感染(6 例为无症状菌尿),3 例为肠道感染合并菌血症,1 例为血流感染。99 例骨关节感染患者的平均年龄为(57.08 \pm 15.92)岁;男性 60 例,女性 39 例。实验室检查:白细胞 $[6.42(5.05, 8.85)] \times 10^9/L$,C 反应蛋白 $[26.80(10.35, 69.78)]mg/L$,血沉 $[45.00(20.00, 79.00)]mm/h$ 。其他临床特征见表 1。

表 1 99 例骨关节感染患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 99 patients with osteoarticular infection

项目	例数	%
基础疾病		
糖尿病	21	21.21
高血压病	32	32.32
肝硬化	4	4.04
免疫抑制状态	2	2.02
恶性肿瘤	2	2.02
吸烟	27	27.27
近期抗菌药物使用史	24	24.24
人工植入物	38	38.38
人工关节	22	22.22
固定物	16	16.16

2.2 病原学分布及药敏结果 99 例骨关节感染患者送检的骨关节感染标本共分离病原菌 100 株,其中 1 例患者为混合感染。革兰阳性(G^+)细菌占有分离病原体的 67.00%,其中葡萄球菌占 49.00%。革兰阴性(G^-)细菌中肠杆菌科细菌占

67.74%(21/31), 分离出 G⁻ 菌的病例中, 植入物相关感染标本占 37.50%, 非植入物感染标本占 26.67%, 但两者比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。葡萄球菌属细菌药敏结果显示: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的分离率为 16.13%, 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的分离率为 50.00%, 金黄色葡萄球菌对氟喹诺酮类、利福平的耐药率均低于 30%, 但对红霉素和四环素的耐药率高于 50%, 凝固酶阴性葡萄球菌药敏结果与金黄色葡萄球菌相似, 但凝固酶阴性葡萄球菌对四环素的耐药率低于 10%。见表 3。

2.3 骨关节感染相关因素分析 将骨关节感染患者按感染细菌革兰染色分为 G⁺ 菌感染组、G⁻ 菌感染组, 将其感染相关因素作单因素分析显示, G⁻ 菌感染组患者合并其他部位感染比例高于 G⁺ 菌感染组 ($\chi^2 = 7.673, P = 0.006$), 见表 4。经多因素分析显示, 合并其他部位感染是 G⁻ 菌感染的独立危险因素, 见表 5。

表 2 99 例骨关节感染患者感染病原菌分布 [株 (%)]

Table 2 Distribution of pathogens causing osteoarticular infection in 99 patients (No. of isolates [%])

病原菌	植入物感染	非植入物感染	合计
G⁺ 细菌	25(62.50)	42(70.00)	67(67.00)
金黄色葡萄球菌	13(32.50)	18(30.00)	31(31.00)
凝固酶阴性葡萄球菌	7(17.50)	11(18.33)	18(18.00)
链球菌属	2(5.00)	8(13.33)	10(10.00)
肠球菌属	3(7.50)	4(6.67)	7(7.00)
奴卡菌	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
G⁻ 细菌	15(37.50)	16(26.67)	31(31.00)
大肠埃希菌	3(7.50)	6(10.00)	9(9.00)
肺炎克雷伯菌	2(5.00)	0(0.00)	2(2.00)
阴沟肠杆菌	3(7.50)	1(1.67)	4(4.00)
鲍曼不动杆菌	1(2.50)	2(3.33)	3(3.00)
温和气单胞菌	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
铜绿假单胞菌	4(10.00)	1(1.67)	5(5.00)
嗜麦芽窄食单胞菌	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
奇异变形杆菌	1(2.50)	0(0.00)	1(1.00)
伤寒沙门菌	0(0.00)	2(3.33)	2(2.00)
肠炎沙门菌	1(2.50)	1(1.67)	2(2.00)
无色杆菌属	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
真菌	0(0.00)	2(3.33)	2(2.00)
热带假丝酵母菌	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
白假丝酵母菌	0(0.00)	1(1.67)	1(1.00)
合计	40(40.00)	60(60.00)	100(100.00)

表 3 骨关节感染葡萄球菌属细菌对常用抗菌药物的耐药情况
Table 3 Antimicrobial resistance of *Staphylococcus spp.* causing osteoarticular infection

抗菌药物	金黄色葡萄球菌		凝固酶阴性葡萄球菌	
	检测株数	耐药率 (%)	检测株数	耐药率 (%)
青霉素	31	87.10	18	55.56
苯唑西林	31	16.13	18	50.00
庆大霉素	30	20.00	18	16.67
万古霉素	31	0.00	18	0.00
利奈唑胺	31	0.00	18	0.00
四环素	26	65.38	18	5.56
红霉素	31	58.06	18	61.11
克林霉素	29	31.03	16	18.75
环丙沙星	25	20.00	18	11.11
左氧氟沙星	30	16.67	15	20.00
利福平	31	25.81	17	11.76

3 讨论

本研究非植入物相关的骨关节感染患者中, 首发症状仅表现为局部疼痛者占 77.05%(47/61), 2 例患者仅有发热而无局部症状; 而在以局部疼痛症状为首表现的患者中, 大多数患者在院外都以骨关节病的诊断进行治疗, 同时出现发热及局部症状的感染患者仅占 19.67%(12/61)。首发的局部疼痛症状常容易被忽略, 需引起临床医生的重视。文献^[7]报道, 肥胖、糖尿病、吸烟和酗酒是人工关节感染的危险因素。

本研究发现, 骨关节感染主要病原体仍为 G⁺ 菌, 特别是葡萄球菌属细菌。国内外文献报道, 不同部位骨关节感染分离的病原菌多数以葡萄球菌属细菌的分离率最高^[4, 8-11], 葡萄球菌属细菌在儿童骨关节感染的病原学分析中同样为主要病原菌^[5, 12]; 而在欧洲和我国近年的大样本病原学调查中发现骨关节 G⁻ 菌感染的比例有所升高^[3, 11]。

本研究多因素分析发现, 合并其他系统感染是骨关节 G⁻ 菌感染的独立相关因素。关于人工关节感染的病原学研究也观察到, 术后发生的人工关节晚期感染常伴有 G⁻ 菌, 特别是肠杆菌科细菌有所增加^[7]; 英国不同地区人工关节感染病原学调查也发现, 肠杆菌科细菌是仅次于葡萄球菌属的分离病原体^[7]。因此, 在临床中对于置入植入物时间较长

表 4 骨关节不同类别细菌感染相关因素的单因素分析

Table 4 Univariate analysis on related factors for osteoarticular infection with different types of bacteria

影响因素	G ⁺ 菌感染组 (n=66)	G ⁻ 菌感染组 (n=31)	χ^2/t	P
年龄(岁)	56.23 ± 15.48	60.23 ± 15.71	-1.317	0.241
糖尿病[例(%)]	13(19.70)	7(22.58)	0.107	0.771
高血压[例(%)]	22(33.33)	9(29.03)	0.179	0.637
肝硬化[例(%)]	2(3.03)	1(3.23)	0.959	0.969
免疫抑制状态[例(%)]	1(1.52)	1(3.23)	0.580	0.597
吸烟史[例(%)]	16(24.24)	11(35.48)	0.249	0.270
近期应用抗菌药物史[例(%)]	13(19.70)	10(32.26)	0.175	0.192
植入物相关感染[例(%)]	24(36.36)	14(45.16)	0.408	0.441
合并其他感染[例(%)]	5(7.58)	9(29.03)	0.005	0.006
感染时间(d)	60.0(20.0, 180.0)	60.0(24.0, 240.0)	-0.963	0.264
植入物时间(d)	465.5(115.0, 1170.0)	720.0(37.50, 3847.50)	-1.506	0.102
白细胞($\times 10^9/L$)	6.61(5.10, 8.90)	5.83(5.0, 9.13)	-0.659	0.412
C 反应蛋白(mg/L)	30.65(10.81, 58.0)	22.05(11.4, 105.25)	-0.251	0.838
血沉(mm/h)	45.0(28.50, 71.0)	45.0(12.0, 100.0)	-0.463	0.634

表 5 骨关节不同类别细菌感染危险因素 logistic 多因素分析

Table 5 Multivariate logistic analysis on risk factors for osteoarticular infection with different types of bacteria

影响因素	B	SE	P	OR (95%CI)
吸烟史	0.230	0.749	0.759	1.258(0.290 - 5.468)
近期应用抗菌药物史	0.937	0.905	0.301	2.553(0.433 - 15.065)
植入物时间	0.001	0.000	0.035	1.001(1.000 - 1.001)
感染时间	-0.001	0.001	0.272	0.999(0.997 - 1.001)
合并其他感染	2.355	1.068	0.027	10.536(1.300 - 85.417)

的患者,需考虑 G⁻ 菌感染的可能,可结合本地区药敏结果给予针对 G⁻ 菌感染的治疗。本研究进一步分析发现,合并其他系统感染的 15 例患者中有 11 例尿路感染,其中有 6 例是无症状性菌尿。尿路感染是常见的社区获得性和医院获得性感染,其主要病原菌为 G⁻ 杆菌,尤其以肠杆菌科细菌多见;而无症状菌尿在老年女性人群中的发生率可达 50% 以上,并且此比率随着年龄的增加而更高^[13],此群体可能由于机体免疫力受损时发生细菌血源性播散,导致骨关节感染的发生。因此,对于骨关节感染的老年患者,需注意无症状菌尿相关的 G⁻ 菌感染。

本研究中尽管 G⁻ 菌感染组与 G⁺ 菌感染组相比,血白细胞和炎性指标的差异无统计学意义,植入物与非植入物感染患者比较差异也无统计学意义,但两组患者血沉和 C 反应蛋白的中位数均较正常值明显升高。由于部分骨关节感染患者临床表现不显著,文献^[14] 报道评价人工关节感染的炎性指标时,血沉和 C 反应蛋白仍然比其他炎性指标具有更好的敏感性。因此,在人工关节感染的有关指南中,

仍然把血沉和 C 反应蛋白作为诊断的重要参考依据^[2]。但在化脓性关节炎和急性骨髓炎的诊断中,降钙素原(PCT)具有更高的敏感性和特异性,特别是血清 PCT>0.4 ng/mL 时^[15-16],可能是由于化脓性关节炎和急性骨髓炎的患者更容易合并脓毒症而致 PCT 水平明显升高。因此,在不同类型的骨关节感染患者中,临床医生需要综合不同血清炎性指标的结果,以便更好地辅助诊断和判断疗效。

本研究分离的葡萄球菌属细菌中,MRSA 和 MRCNS 分离率分别为 16.13% 和 50.00%,低于我国细菌耐药监测^[17] 数据中其他系统感染标本的分离率,与国外研究^[11, 18-19] 结果相近,提示在骨关节感染包括植入物相关感染中,MRSA 分离率处于较低水平。不同国家的指南对于骨关节感染推荐的抗菌药物治疗方案中均为首先针对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)的治疗,韩国^[18] 针对社区获得性骨髓炎、美国感染病学会^[1] 针对人工关节感染指南(MSSA)治疗均推荐利福平+喹诺酮类,其他根据药敏可以使用的药物包括磺胺类、米诺环素或第一代头孢菌素类。利福平在人工关节感染的治疗中具有重要地位^[20]。本研究中葡萄球菌属细菌对利福平、氟喹诺酮类的耐药率均低于 30%,国内的大样本研究^[3, 17] 也显示葡萄球菌属细菌,特别是 MSSA 对上述两类药物具有较低的耐药率,因此可以作为骨关节感染治疗的选择药物。

综上所述,本研究显示,在骨关节感染中,无论是植入物相关感染还是非植入物感染,G⁺ 菌特别是葡萄球菌属细菌仍然是主要病原体,且 MRSA 比例处于较低水平。合并尿路和肠道感染,包括无症状

菌尿的患者,以及植入物时间较长的患者出现感染相关症状时需考虑 G⁻ 菌引起的骨关节感染,并采取针对此类病原体感染的治疗。由于本研究样本量较小,还需要更多病例的前瞻性研究以更好地评价骨关节感染中病原体分布及与临床特征的相关性,以便为其临床早期精确治疗提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(Suppl 1): i29 - i35.
- [2] Bémer P, Léger J, Tandé D, et al. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection; a clinical and microbiological prospective multicenter study[J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(2): 385 - 391.
- [3] 郑波, 吕媛, 潘义生, 等. 2012 年中国骨及关节标本分离细菌分布及耐药状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 1027 - 1030.
- [4] 曹志强, 高国亮, 张启福, 等. 骨与关节化脓性感染患者病原菌分布与耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(20): 4667 - 4669.
- [5] 张天久, 俞松, 杨小红, 等. 儿童骨关节化脓性感染 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 - 758.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100 - S27, 2017.
- [7] Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, et al. Periprosthetic infection in joint replacement[J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(20): 347 - 353.
- [8] Wille H, Dauchy FA, Desclaux A, et al. Efficacy of debridement, antibiotic therapy and implant retention within three months during postoperative instrumented spine infections[J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49(4): 261 - 267.
- [9] Hickson CJ, Metcalfe D, Elgohari S, et al. Prophylactic antibiotics in elective hip and knee arthroplasty: an analysis of organisms reported to cause infections and national survey of clinical practice[J]. Bone Joint Res, 2015, 4(11): 181 - 189.
- [10] Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2013, 99(6): 653 - 658.
- [11] Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(3): 254. e1 - 8.
- [12] Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children[J]. J Med Microbiol, 2015, 64(Pt 4): 446 - 453.
- [13] Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 22 (Suppl 2): 45 - 47.
- [14] Saleh A, George J, Faour M, et al. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections[J]. Bone Joint Res, 2018, 7(1): 85 - 93.
- [15] Maharajan K, Patro DK, Menon J, et al. Serum procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis[J]. J Orthop Surg Res, 2013, 8: 19.
- [16] 王婷婷, 孙伟鹏, 梁爽, 等. 降钙素原诊断成人骨关节感染的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(31): 5078 - 5084.
- [17] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005 - 2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(Suppl 1): S9 - S14.
- [18] Korean Society for Chemotherapy, Korean Society of Infectious Diseases, Korean Orthopaedic Association. Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea[J]. Infect Chemother, 2014, 46(2): 125 - 138.
- [19] Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Microbiologic profile of *Staphylococci* isolated from osteoarticular infections: evolution over ten years[J]. Surg Infect (Larchmt), 2015, 16(1): 77 - 83.
- [20] Seng P, Amrane S, Million M, et al. Old antimicrobials and Gram-positive cocci through the example of infective endocarditis and bone and joint infections [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(5): 558 - 564.

(本文编辑:文细毛)