

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20234155

论著·风险预测模型专题

骨与关节非结核分枝杆菌感染的回顾性研究

陈仁德¹, 杨恩慧², 马琼², 田永福³, 耿一心¹, 李文红¹, 张莎莎¹, 李勇军¹

[1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)检验科, 河南 郑州 450001; 2. 河南省人民医院检验科, 河南 郑州 450001; 3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)骨与关节感染科, 河南 郑州 450001]

[摘要] **目的** 回顾性研究近五年某三甲骨伤专科医院骨与关节非结核分枝杆菌(NTM)感染的菌种分布、临床特征及诊疗信息, 为骨与关节 NTM 感染临床诊疗与相关研究提供参考。**方法** 收集 2016 年 1 月—2020 年 12 月诊断为骨与关节系统 NTM 感染患者的病历资料, 筛选符合标准的病例, 总结、分析菌种分布及不同类型感染者的基本特征、临床表现和治疗预后信息。**结果** 2016—2020 年共确诊骨与关节 NTM 感染 24 例, 其中, 感染偶发分枝杆菌 10 例, 脓肿分枝杆菌 6 例, 龟脓肿分枝杆菌群、休斯顿分枝杆菌各 3 例, 耻垢分枝杆菌、鸟分枝杆菌各 1 例。13 例患者有不同程度基础疾病, 感染部位涉及四肢各关节, 最常见为膝关节、足关节感染, 分别为 9、7 例。24 例患者均出现脓肿及感染部位触压痛, 少数出现局部皮温升高或全身发热情况。50.0%(12/24)患者有窦道形成, 20.8%(5/24)患者出现肉芽肿。24 例患者中, 2 例未进行外科手术, 余 22 例均进行了外科手术治疗。所有患者均进行了抗菌药物加中医药内外结合辅助治疗, 治愈时间中位数为 129 d, 治愈率为 83.3%(20 例)。1 例患者检出病原菌后转院, 1 例因多器官功能衰竭死亡, 2 例治疗效果不佳。**结论** 及时、准确的早期病原学诊断能缩短骨与关节 NTM 感染的诊断周期, 及时对症精准治疗, 有效降低感染损伤, 减轻患者痛苦。中医药辅助治疗可促进伤口愈合, 缩短治疗疗程, 减轻不良反应。

[关键词] 非结核分枝杆菌; 骨与关节感染; 中医药辅助治疗

[中图分类号] R529.2 R378.91

A retrospective study on non-tuberculous *Mycobacterium* infections in bone and joints

CHEN Ren-de¹, YANG En-hui², MA Qiong², TIAN Yong-fu³, GENG Yi-xin¹, LI Wenhong¹, ZHANG Sha-sha¹, LI Yong-jun¹ (1. Department of Laboratory Medicine, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province [Henan Provincial Orthopedic Hospital], Zhengzhou 450001, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450001, China; 3. Department of Bone and Joint Infections, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province [Henan Provincial Orthopedic Hospital], Zhengzhou 450001, China)

[Abstract] **Objective** To retrospectively study the distribution of bacterial species, clinical characteristics, as well as diagnosis and treatment information of non-tuberculous *Mycobacterium* (NTM) infections in bone and joints in a tertiary orthopedic hospital over the past five years, providing reference for clinical diagnosis, treatment, and related research of NTM infections in bone and joints. **Methods** Clinical data of patients diagnosed with NTM infections in bone and joint systems from January 2016 to December 2020 were collected. Cases that met the criteria were selected. Distribution of bacterial species, basic characteristics, clinical manifestations, treatment and prognosis information of patients with different types of infections were summarized and analyzed. **Results** From 2016 to 2020, a total of 24 cases of NTM infections in bone and joints were diagnosed. Among them, *Mycobacterium fortuitum* was

[收稿日期] 2023-03-01

[作者简介] 陈仁德(1984-), 男(汉族), 河南省信阳市人, 主管检验师, 主要从事临床微生物检验及感染性疾病的诊断研究。

[通信作者] 李勇军 E-mail: 13939925109@139.com

found in 10 cases, *Mycobacterium abscessus* in 6 cases, *Mycobacterium chelonae*-*Mycobacterium abscessus* group in 3 cases, *Mycobacterium houstonense* in 3 cases, *Mycobacterium smegmatis* in 1 case, and *Mycobacterium avium* in 1 case. 13 patients had underlying diseases of varying degrees, and the infected sites involved various joints in the limbs, with the knee joint ($n=9$) and ankle joint ($n=7$) being the most common. All 24 patients presented abscesses and tenderness at the infected site, with a few cases showing local skin temperature elevation or systemic fever. 50.0% (12/24) of patients had sinus formation, and 20.8% (5/24) had granulomas. Among the 24 patients, 2 did not undergo surgery, while the other 22 underwent surgical treatment. All patients received both internal and external adjuvant treatment with antimicrobial agents combined with traditional Chinese medicine, with a median cure duration of 129 days and a cure rate of 83.3% ($n=20$). One patient was transferred to other hospital after pathogen detection, one died due to multiple organ failure, and two had poor treatment outcomes. **Conclusion** Timely and accurate early pathogenic diagnosis can shorten the diagnostic period of NTM infections in bone and joints, enabling timely, targeted and precise treatment to effectively reduce infection-related damage, and alleviate patient pain. Traditional Chinese medicine-assisted treatment can promote wound healing, shorten treatment course, and reduce adverse reactions.

[Key words] Nontuberculous *Mycobacterium*; bone and joint infection; traditional Chinese medicine-assisted treatment

非结核分枝杆菌复合群(Nontuberculous mycobacteria, NTM)在水和土壤中广泛存在,与结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTB)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)并称分枝杆菌,是 20 世纪 50 年代由 Runyon 发现的一种新型病原体^[1],包括快速生长分枝杆菌(RGM)和缓慢生长分枝杆菌(SGM)两种类型。迄今为止,共发现 NTM 菌种 190 余种及 14 个亚种^[2-3]。

近年来,NTM 感染逐渐增多,除肺部感染,淋巴、皮肤、骨与关节也是其重要感染部位^[4-5]。研究^[5-7]发现,免疫缺陷、 γ -干扰素基因突变、糖皮质激素应用、糖尿病、人类免疫缺陷病毒感染等,都是 NTM 感染的重要危险因素。美国一项报道^[4]显示,NTM 感染总体发生率为 1.0%~1.8%,约 5%为肺外来源。NTM 临床诊断仍是一大挑战,MTB 和 NTM 物种鉴别诊断困难,常规培养多为阴性^[4-5]。多数 NTM 对抗结核抗菌药物耐药^[8],及时、准确的早期诊断对减少耐药菌产生及临床针对性治疗尤为重要,特别是感染性关节炎患者,延误诊断可能导致额外的骨与关节破坏^[9]。

目前,针对 NTM 感染多采用长期抗菌药物治疗,必要时联合手术治疗。国外针对骨与关节 NTM 感染的治疗虽已取得不少成功经验,但治疗疗程长,抗菌药物毒性不耐受,药物间相互作用,以及患者合并症难以控制等问题仍难以克服^[10]。我国传统中医学在骨髓炎诊断治疗方面历史悠久,内外结合,局部与全身兼顾,治标与治本结合,祛邪与扶正兼施,可缩短治疗疗程,提高治愈率,降低复发率^[11-13]。近

年研究^[11-13]报道中药治疗化脓性骨髓炎 404 例,治疗有效率达 98%,治愈率 89%,复发率 0.5%。中西医结合的治疗效果明显优于单纯抗菌药物,可在缓解症状的基础上增强机体免疫力,对骨髓炎治疗具有显著优势。本文回顾性研究 24 例骨与关节 NTM 感染病例的流行病学特征和临床诊断,评估中西医结合治疗效果,为 NTM 肺外感染治疗新模式提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2016 年 1 月—2020 年 12 月河南省某三甲医院诊断为骨与关节 NTM 感染的 24 例患者的病历资料。纳入标准:入院首次细菌培养 NTM 阳性或住院期间细菌培养 NTM 阳性,且临床有明显感染症状者。排除标准:非骨与关节感染来源标本的 NTM 阳性患者。诊断标准:(1)术中组织、关节腔液、穿刺液等无菌部位来源标本检出 NTM,或其他部位来源标本不同时段三次及以上检出 NTM;(2)临床病变部位有脓肿、压痛或流液、流脓、伤口不愈合等感染症状;(3)影像学提示病变部位有感染征象;(4)病理结果提示有炎症肉芽肿病理改变。同时满足以上 4 条者诊断为 NTM 引起的骨与关节感染。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集包括病例人口统计学特征、并发症、实验室诊断、手术干预、抗菌药物治疗及中医药治疗等资料。患者临床药物依据《非结核分

枝杆菌病诊断与治疗专家共识》2012 版^[14]与《桑福德抗微生物治疗指南》44 版^[15]推荐用药及药敏试验结果综合选择敏感抗菌药物多药联合应用,中药治疗采用医院自制中药配方内服加外用。

1.2.2 细菌鉴定及药物敏感性(药敏)试验 菌种鉴定采用靶向 DNA 测序(广州金域医学检验公司)或基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱技术(MADIL-TOF-MS,布鲁克质谱仪)鉴定分枝杆菌。药敏试验采用标准微量肉汤稀释法,在 Sensititre 鉴定板(Trek Diagnosis Systems/Biocentric)上进行药物测试,并参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)M24-A2^[16]药敏试验标准进行结果判读。

2 结果

2.1 患者基本信息 19 例患者系下级医院转诊,转诊前在当地诊所或医院进行过手术或保守治疗,未做细菌培养或培养阴性,入院后初次细菌培养,报告 NTM 阳性;余 5 例(8、9、12、22、23 号)因外伤或开放性骨折入院,住院治疗期间细菌培养报告 NTM 阳性,分别于外伤或骨折急诊手术后的第 15、30、60、43 和 75 天从伤口处检出。13 例患者确诊前有不同程度基础疾病,其中滑膜炎(11 号)、间质性肺炎(15 号)及关节炎(24 号)患者各 1 例,均应用糖皮质激素类药物;1 例低蛋白血症(2 号)、1 例脾切除(6 号)、5 例高血压/冠心病(3、14、16、20、21 号)及 3 例糖尿病患者(3、10、13 号)是本次感染的高危人群。24 例患者从症状出现到确诊时间最短 8 d,最长 365 d,时间中位数为 60 d。临床诊断骨髓炎 16 例,化脓性关节炎 6 例,肌肉软组织感染 2 例,见表 1。

临床诊断参考临床症状、微生物学检查、影像学及病理学检查综合判断。所有病例标本细菌培养均 NTM 阳性,单一 NTM 感染 20 例,混合感染 4 例。其中,1 例合并铜绿假单胞菌感染(1 号),1 例开放性骨折多发伤患者合并肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌混合感染(9 号),1 例合并大肠埃希菌感染(12 号),1 例合并普通变形杆菌感染(13 号),所有混合细菌均在清创手术及应用抗菌药物后三周内清除。影像学检查显示,多数患者出现软组织肿胀,关节腔积液,部分病例出现关节面硬化。24 例患者感染部位均出现脓肿及触压痛,少数病例出现局部皮温升高或全身发热;12 例患者有窦道形成,5 例形成肉芽肿;16 例患者血沉(ESR)升高,14 例 C 反应蛋白

(CRP)升高,2 例白细胞升高,降钙素原(PCT)均无明显升高,4 例患者 ESR、CRP 结果均在正常范围,1 例(3 号)白细胞、CRP、ESR 均升高。

2.2 外科治疗 感染部位涉及四肢各关节,最常见为膝关节感染和足部与踝关节感染(各 8 例),其次为胫骨、股骨肌肉软组织感染(5 例),还有腕关节、脊柱及臀部感染(各 1 例)。15 例患者曾进行手术治疗,其中 1 例(2 号)进行过右膝关节置换术,1 例(20 号)因腰椎疼痛在下级医院进行埋线侵入性治疗,4 例进行穿刺或针灸等创伤性治疗。确诊后,21 例患者进行手术治疗;1 例仅进行药物治疗;1 例(3 号)因复杂基础疾病,入院时即出现呼吸衰竭,心率加快,入住 ICU,最终放弃治疗,患者死亡;1 例(8 号)检出病原菌后转院。7 例进行多次手术治疗(1、9、14、16、17 号 ≥ 3 次)。手术治疗包括感染病变组织切除术、脓肿切开引流术、载药抗菌药物人工骨植入术等,2 号患者摘除关节假体。开放性骨折患者进行骨折复位术及创伤部位抗感染治疗。末次手术至出院时间中位数为 26 d,治疗总时长 5~547 d,中位数 129 d。见表 1。

2.3 抗感染治疗 24 例患者均接受 NTM 特异性抗感染治疗,即,采用敏感抗菌药物加中药内服外用联合治疗。采用标准微量肉汤稀释法对 24 株 NTM 阳性菌进行药敏试验,包括大环内酯类、氨基糖苷类、亚胺培南/西司他丁、利奈唑胺等药物。结果显示,10 株偶发分枝杆菌对克拉霉素、阿米卡星、亚胺培南/西司他丁、替加环素、米诺环素敏感,最小抑菌浓度(MIC)均较低,5 株对利奈唑胺敏感,对利福平全部耐药;9 株脓肿分枝杆菌或龟脓肿分枝杆菌复合群对克拉霉素、阿奇霉素、阿米卡星、头孢西丁、亚胺培南/西司他丁均较敏感,均 MIC 值较低,其中,4 株对利奈唑胺敏感,6 株对利福平及复方磺胺甲噁唑耐药;3 株休斯顿分枝杆菌对克拉霉素、阿奇霉素、阿米卡星均敏感;1 株慢生长鸟分枝杆菌对阿奇霉素、克拉霉素、阿米卡星、环丙沙星均敏感;1 株耻垢分枝杆菌对阿米卡星、头孢西丁敏感。见表 2。1 例(2 号)未按医嘱持续治疗,治疗效果不佳,1 例(15 号)感染鸟分枝杆菌(属 SGM),已连续治疗 485 d,情况稳定,建议患者复查后视情况停止用药,1 例死亡(3 号),1 例(8 号)转院后随访丢失,治愈率 83.3%(20/24)。见表 3。除 3 号患者,仅有部分病例出现肝、肾功能指标短暂异常,少数患者出现胃肠道不良反应,后期随访复查恢复良好。

表 1 NTM 骨与关节感染患者人口统计资料及外科治疗

Table 1 Demographic data and surgical treatment of patients with bone and joint infections caused by NTM

患者编号	性别	年龄(岁)	免疫功能低下及原因	感染诱发因素	感染部位	症状出现至确诊时间(d)	确诊后手术治疗	确诊后手术次数	末次手术至出院时间(d)	治疗总时长(d)
1	男	49	无	左腿骨折术	胫骨近端	120	胫骨感染部位病灶清除术	6	15	87
2	男	73	低蛋白血症	右膝关节置换术	右膝关节	21	右膝关节翻修术	2	13	401
3	女	77	高血压,2型糖尿病,冠心病,高脂血症	右臂下段疼痛病灶清除术	右腕关节	15	无	0	无	5
4	男	46	无	左足病灶清除置管引流术	左足背部	365	左足病灶清除术	1	37	123
5	男	61	无	骨折术后伤口不愈合	左踝关节	330	左踝关节病灶清除庆大霉素+美罗培南人工骨植入术	1	41	70
6	男	46	外伤后脾切除	左膝关节腔注射治疗	左膝关节	120	膝关节清理术	1	44	229
7	女	63	无	无诱因关节肿胀,针灸治疗	左膝髌骨	150	膝关节清理术	1	31	45
8	男	44	无	右跟腱二次断裂,跟腱修补术	右足跟	15	无	0	转院	29
9	女	28	无	右胫骨开放性骨折2型,骨盆骨折,骨折切开复位内固定术、病灶清除术	右腿	30	胫骨病灶清除+负压封闭引流(VSD)术	>3	120	547
10	男	51	糖尿病	右膝关节疼痛针灸或穿刺治疗	右膝关节	30~60	滑膜清理术	1	30	134
11	女	56	滑膜炎,强的松等激素类药物应用	膝关节疼痛火针治疗	左膝关节	60	无	0	无	84
12	男	36	无	左足骨折切开复位内固定术	左足	60	左足病灶清除术	1	30	104
13	男	54	糖尿病	髌骨骨折术后感染8个月	左膝关节	180	膝关节病灶切除术	2	5	158
14	女	74	冠心病	膝关节骨性关节炎侵入性操作	左膝关节	90	左膝关节清创 VSD 术	3	16	83
15	女	46	间质性肺炎,皮肤炎,免疫抑制剂应用	皮肤炎,膝关节疼痛	右膝关节	>300	右膝关节清创术	1	18	485
16	女	56	心脏病	右足跟骨骨折切开复位内固定术	右足跟骨	60	右足跟骨骨折复位病灶清除术	3	6	90
17	男	30	无	右足跟被钉扎伤	右足跟骨	60	右足跟骨清创妥布霉素+美罗培南人工骨植入术	6	14	124
18	女	75	无	腰椎切开复位内固定术	脊柱	>180	腰椎病灶清除术	1	20	39
19	男	27	跟骨骨髓炎	跟骨骨髓炎病灶清除术	右足跟骨	60	右足跟病灶清除术	1	20	365
20	男	34	高血压	腰椎间盘突出侵入性操作	右臀部	20	腰部病灶清除术	1	38	547
21	男	63	高血压	右踝关节骨折融合术	右踝关节	8	右踝坏死组织切除病灶清除术	1	12	27
22	女	28	无	钢筋扎伤病灶清除术	右大腿	43	右大腿病灶清除术	1	7	140
23	男	25	无	车祸撞伤,胫骨骨折切开复位内固定术	右侧胫骨	75	右胫骨切口扩创病灶清除术	1	20	148
24	女	54	右膝关节炎	右大腿脓肿切开引流术	右大腿	150	右大腿病灶清除术	1	20	146

表 2 NTM 对常用抗菌药物的耐药情况[株(%)]

Table 2 Resistance of NTM to commonly used antimicrobial agents (No. of isolates [%])

抗菌药物	偶发分枝杆菌 (n=10)	脓肿分枝杆菌/龟脓肿分枝杆菌复合群 (n=9)	休斯顿分枝杆菌 (n=3)	耻垢分枝杆菌 (n=1)	鸟分枝杆菌 (n=1)
头孢西丁	2(20.0)	3(33.3)	2(66.7)	0(0)	1(100)
亚胺培南/西司他丁	0(0)	0(0)	1(33.3)	1(100)	1(100)
阿米卡星	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
利奈唑胺	5(50.0)	5(55.5)	1(33.3)	N/A	1(100)
米诺环素	0(0)	4(44.4)	2(66.7)	1(100)	1(100)
克拉霉素	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
阿奇霉素	N/A	1(11.1)	0(0)	1(100)	0(0)
替加环素	0(0)	N/A	N/A	N/A	N/A
环丙沙星	9(90.0)	N/A	N/A	N/A	0(0)
复方磺胺甲噁唑	N/A	6(66.7)	N/A	1(100)	N/A
利福平	10(100)	6(66.7)	3(100)	1(100)	1(100)

注:N/A 表示数据不存在。

表 3 NTM 骨与关节感染患者微生物学检测结果及抗菌治疗

Table 3 Microbiological detection results and antimicrobial treatment of patients with bone and joint infections caused by NTM

患者编号	细菌名称	是否合并感染	口服治疗		静脉治疗		中药治疗		转归	出院后用药
			药物	持续时间(d)	药物	持续时间(d)	药物	持续时间(d)		
1	耻垢分枝杆菌	是	克拉霉素	75	阿米卡星, 头孢西丁	56	骨炎托毒丸, 特制接骨丸, 解毒饮, 活血宁方	87	治愈	骨炎托毒丸
2	脓肿分枝杆菌	否	克拉霉素	380	头孢西丁, 阿米卡星, 亚胺培南/西司他丁	145	骨炎托毒丸, 肿节风散片	330	复发, 治疗中	克拉霉素, 多西环素
3	龟脓肿分枝杆菌复合群	否	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	死亡	N/A
4	休斯顿分枝杆菌	否	克拉霉素	120	阿米卡星	18	骨炎托毒丸, 肿节风散片	123	治愈	克拉霉素
5	龟脓肿分枝杆菌复合群	否	克拉霉素	65	头孢西丁, 阿米卡星	55	肿节风散片, 骨炎托毒丸, 骨髓炎二号	70	治愈	克拉霉素
6	偶发分枝杆菌	否	阿奇霉素, 米诺环素	180	阿米卡星, 亚胺培南/西司他丁, 替加环素	97	骨炎托毒丸, 软外洗一号, 肿节风散片	224	治愈	阿奇霉素, 米诺环素
7	休斯顿分枝杆菌	否	克拉霉素	40	阿米卡星, 亚胺培南/西司他丁, 替加环素	28	骨炎托毒丸, 软外洗一号, 肿节风散片	45	治愈	克拉霉素
8	偶发分枝杆菌	否	N/A	N/A	头孢西丁, 亚胺培南/西司他丁	3	养血止痛丸, 解毒饮方 B	7	转院	N/A
9	偶发分枝杆菌	是	米诺环素	465	阿米卡星、亚胺培南/西司他丁	220	肿节风散片, 骨炎托毒丸	516	治愈	环丙沙星, 米诺环素
10	龟脓肿分枝杆菌复合群	否	阿奇霉素, 利福平	110	头孢西丁, 阿米卡星	49	肿节风散片	126	治愈	肿节风散片, 阿奇霉素, 利福平
11	偶发分枝杆菌	否	米诺环素	84	阿米卡星、亚胺培南/西司他丁, 替加环素	26	养血止痛丸	80	治愈	米诺环素
12	脓肿分枝杆菌	是	阿奇霉素	84	阿米卡星	42	中药硬膏热贴敷, 软外洗一号	96	治愈	阿奇霉素, 左氧氟沙星
13	休斯顿分枝杆菌	是	克拉霉素	132	阿米卡星, 头孢西丁, 左氧氟沙星	56	温针治疗, 桃红四物汤	158	治愈	克拉霉素, 左氧氟沙星
14	脓肿分枝杆菌	否	米诺环素, 利福平	60	阿米卡星、亚胺培南/西司他丁, 左氧氟沙星	28	骨髓炎二号, 解毒饮	70	治愈	利福平, 左氧氟沙星
15	鸟分枝杆菌	否	克拉霉素, 乙胺丁醇	340	阿米卡星	196	解毒饮, 养血止痛丸	485	治疗中	克拉霉素, 乙胺丁醇
16	脓肿分枝杆菌	否	阿奇霉素	87	阿米卡星, 亚胺培南/西司他丁	30	骨炎托毒丸, 肿节风散片, 骨髓炎二号	88	治愈	骨炎托毒丸, 加味益气丸, 阿奇霉素
17	脓肿分枝杆菌	否	阿奇霉素	110	阿米卡星, 头孢西丁	52	骨炎托毒丸, 骨髓炎二号, 养血止痛丸	105	治愈	骨炎托毒丸, 养血止痛丸, 阿奇霉素
18	脓肿分枝杆菌	否	阿奇霉素	31	阿米卡星, 头孢西丁	28	骨髓炎二号, 骨炎托毒丸	28	治愈	阿奇霉素
19	偶发分枝杆菌	否	克拉霉素	315	亚胺培南/西司他丁	78	骨髓炎二号, 软外洗一号	350	治愈	克拉霉素, 复方磺胺甲噁唑, 利福平
20	偶发分枝杆菌	否	环丙沙星, 复方磺胺甲噁唑	130	头孢西丁	196	养血止痛丸	375	治愈	环丙沙星, 复方磺胺甲噁唑
21	偶发分枝杆菌	否	克拉霉素, 复方磺胺甲噁唑	27	阿米卡星, 替加环素	27	解毒饮	21	治愈	克拉霉素, 复方磺胺甲噁唑
22	偶发分枝杆菌	否	莫西沙星	130	阿米卡星	21	肿节风散片, 骨炎托毒丸, 加味益气丸, 中药硬膏热贴敷	110	治愈	骨炎托毒丸, 加味益气丸, 莫西沙星
23	偶发分枝杆菌	否	米诺环素	148	阿米卡星, 头孢西丁	36	肿节风散片, 骨炎托毒丸, 骨髓炎二号, 软外洗一号, 中药硬膏热贴敷	133	治愈	米诺环素
24	偶发分枝杆菌	否	克拉霉素	128	亚胺培南/西司他丁	31	软外洗一号, 中药硬膏热贴敷	146	治愈	克拉霉素

注: N/A 表示数据不存在。

3 讨论

近年来,NTM 感染发病率和患病率逐年上升,引发越来越多关注。一般认为,NTM 不会在人与人及动物与人之间传播,水和土壤是其最大传染源^[3,8]。皮肤 NTM 感染包括真皮、皮下脂肪组织及深层肌肉组织,随着感染扩散,可出现硬结、脓肿甚至形成窦道^[3,8]。

NTM 对常用医用消毒剂有较强抵抗力,感染多与医源性侵入性操作有关,常见于外伤、骨折、美容,以及穿刺、针灸等创伤性治疗^[17-20]。本研究中患者感染诱因多为针灸及非植入性外科手术,假体植入患者仅 1 例,与以往报道^[4,21]假体植入为常见感染诱因不同。8 例骨折术后感染(1、5、12、13、16、18、21、23 号)为手术后期伤口不愈合并发感染,5 例关节感染(6、7、10、11、14 号)均与侵入性操作有关。24 例患者中,13 例(54.2%)有基础疾病,1 例(4.2%)有糖皮质激素治疗史(11 号),3 例(12.5%)有糖尿病史(3、10、13 号),5 例(20.8%)有高血压/冠心病史(3、14、16、20、21 号),1 例(4.2%)低蛋白血症(2 号),与文献^[21]报道感染多为免疫正常患者略有不同。NTM 最常见感染部位为腕关节^[21],但本研究中,膝关节感染数量排第一位,腕关节排第三位,这或许与多数患者为农民,平均年龄 53 岁,常年以体力劳动为主有关。24 例患者从症状出现到确诊中位数时间为 60(8~365)d,相比早期报道^[21-22]的 10、20.8 个月明显缩短,这与检验技术的进步和临床医生高度重视密不可分。

24 例患者最常见感染病原菌为偶发分枝杆菌,其次是脓肿分枝杆菌,鸟分枝杆菌仅 1 例,但国外研究^[23]发现,鸟分枝杆菌是最常见 NTM 感染病原菌,提示 NTM 肺外与肺内感染类型可能存在一定差异。抗 NTM 治疗以经验为主,效果多数不确切,易并发严重不良反应,给患者带来附加痛苦,有患者出现耳毒性、肾损伤等不良反应,1 例患者听力完全丧失^[4]。24 例患者采用中药辅助治疗,21 例患者进行手术治疗,治愈时间中位数 129 d,治愈率 83.3%(20 例),与以往报道^[4]相比,疗程明显缩短,且无明显不良反应。NTM 骨与关节感染治疗中,手术清创发挥重要作用。中医辅助治疗,内服抗菌消炎,调整全身脏腑器官功能,增强免疫力,改善营养状况;外用膏药丸散、塌渍熏蒸,局部作用于感染病灶,活血祛瘀,消肿止痛,提高药物浓度,缩短治疗疗程,减

少不良反应^[11-13]。

本研究中,50.0%患者形成窦道,20.8%出现肉芽肿;19 例感染与医源性操作有关,13 例患者免疫状况不良,涉及多关节感染,无一例血流播散性感染,且炎症指标无明确相关性,与文献^[4]一致。患者多数早期并无感染症状,最终 66.6%确诊为慢性骨髓炎,这或许与 NTM 生长缓慢,常规检查难以发现病原菌,临床症状无明显特异性有关,因此,临床要警惕培养阴性标本,应通过多种培养鉴定手段,提高检出率,避免漏检。新兴的分子诊断技术,如宏基因组二代测序技术,可能在骨与关节感染诊断中发挥一定作用^[24]。及时、准确的早期诊断能够有效避免炎症反复发作,减少骨组织慢性化脓性感染发生。

本文回顾性研究了某三甲医院近五年确诊骨与关节 NTM 感染病例的菌种分布特点、临床特征及诊疗信息。NTM 骨与关节感染早期诊断相对困难,治疗周期长,病情易反复。规范性、系统性治疗能有效减少耐药菌产生,提高治愈率。相较于单一西医治疗,中药辅助治疗显著缩短治疗疗程,减轻不良反应。中西医结合治疗可迅速、稳定地控制病情,明显缓解患者疼痛,患者多数恢复良好,可为骨与关节 NTM 感染临床诊疗与相关研究提供参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Runyon EH. Anonymous *Mycobacteria* in pulmonary disease [J]. *Med Clin North Am*, 1959, 43(1): 273-290.
- [2] Bi S, Hu FS, Yu HY, et al. Nontuberculous mycobacterial osteomyelitis[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2015, 47(10): 673-685.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗指南(2020 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(11): 918-946. Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association. Guideline on diagnosis and treatment of non-tuberculous *Mycobacteria* diseases[J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2020, 43(11): 918-946.
- [4] Goldstein N, St Clair JB, Kasperbauer SH, et al. Nontuberculous mycobacterial musculoskeletal infection cases from a tertiary referral center, Colorado, USA[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(6): 1075-1083.
- [5] Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 74.
- [6] Yi TI, Ha SA, Choe YR, et al. Calcaneal osteomyelitis due to non-tuberculous *Mycobacteria*: a case report[J]. *Ann Rehabil*

Med, 2016, 40(1): 172–176.

- [7] Smith JW, Chalupa P, Shabaz Hasan M. Infectious arthritis: clinical features, laboratory findings and treatment[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(4): 309–314.
- [8] Zosso C, Lienhard R, Siegrist HH, et al. Post liposuction infections by rapidly growing *Mycobacteria* [J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(2): 69–72.
- [9] Garcia DC, Sandoval-Sus J, Razzaq K, et al. Vertebral osteomyelitis caused by *Mycobacterium abscessus* [J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2013009597.
- [10] Shulha JA, Escalante P, Wilson JW. Pharmacotherapy approaches in nontuberculous *Mycobacteria* infections[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1567–1581.
- [11] 闫致岐, 欧珠才. 中草药治疗骨髓炎 404 例报告[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(18): 1856.
Yan ZQ, Ou ZC. Report on the treatment of osteomyelitis with traditional Chinese medicine in 404 cases[J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2004, 11(18): 1856.
- [12] 冯峰, 程春生. 中西医结合治疗创伤性骨髓炎合并骨缺损[J]. 中国骨伤, 2000, 13(11): 643–644.
Feng F, Cheng CS. Integration of TCM and western medicine for the treatment of traumatic osteomyelitis combined with osseous defect[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2000, 13(11): 643–644.
- [13] 张晓东, 刘艳茹, 耿捷, 等. 中药内外结合治疗慢性化脓性骨髓炎[J]. 中国骨伤, 2009, 22(5): 333–334.
Zhang XD, Liu YR, Geng J, et al. Internal and external combination of traditional Chinese medicine for treatment of chronic pyogenic osteomyelitis[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2009, 22(5): 333–334.
- [14] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572–580.
Chinese Society for Tuberculosis, Editorial Committee of The Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Expert consensus on the diagnosis and treatment of non tuberculosis mycobacterial disease[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2012, 35(8): 572–580.
- [15] 桑福德. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟, 译. 44 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 129–142.
Sanford JP. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. Fan HW, translated. 44th ed. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2014: 129–142.
- [16] Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae and other aerobic actinomycetes; approved standard-second edition; M24-A2 [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.
- [17] Philips RC, Hoyer PE, White SM, et al. Cutaneous nontuberculous *Mycobacteria* infections; a retrospective case series of 78 patients from the Texas Gulf Coast region[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(3): 730–739.
- [18] Dickison P, Howard V, O' Kane G, et al. *Mycobacterium abscessus* infection following penetrations through wetsuits[J]. Australas J Dermatol, 2019, 60(1): 57–59.
- [19] Cusumano LR, Tran V, Tlamsa A, et al. Rapidly growing *Mycobacterium* infections after cosmetic surgery in medical tourists: the Bronx experience and a review of the literature [J]. Int J Infect Dis, 2017, 63: 1–6.
- [20] Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous *Mycobacteria* [J]. Curr Opin Infect Dis, 2014, 27(2): 137–145.
- [21] Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, et al. Prosthetic joint infection due to rapidly growing *Mycobacteria*: report of 8 cases and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(6): 687–694.
- [22] Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons[J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(9): 1351–1358, 1544.
- [23] Bang D, Rasmussen EM, Andersen AB. *Mycobacterium abscessus*, an unexpected cause of osteomyelitis in a patient with sarcoidosis; a case report[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 994.
- [24] 凌勇, 胡雪姣, 赵越, 等. 宏基因组二代测序在骨关节感染病原学诊断中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(5): 527–531.
Ling Y, Hu XJ, Zhao Y, et al. Application of next-generation metagenomic sequencing in the etiological diagnosis of bone and joint infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(5): 527–531.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式: 陈仁德, 杨恩慧, 马琼, 等. 骨与关节非结核分枝杆菌感染的回顾性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(9): 1027–1033. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234155.

Cite this article as: CHEN Ren-de, YANG En-hui, MA Qiong, et al. A retrospective study on non-tuberculous *Mycobacterium* infections in bone and joints[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(9): 1027–1033. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20234155.