

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

魏丽艳, 刘畅, 卞婧, 甄健存*

(北京积水潭医院 药学部, 北京 100035)

【摘要】目的: 分析北京积水潭医院烧伤科收治的创伤性骨髓炎患者病原菌分布、耐药特点以及抗菌药物应用情况, 为临床合理应用抗菌药物提供依据。**方法:** 回顾性分析 94 例创伤性骨髓炎患者资料, 统计感染组织微生物培养、药敏试验结果以及抗菌药物应用情况。**结果:** 共检出病原菌 25 种, 109 株。其中革兰阳性菌 (G^+) 64 株 (58.72%), 排名前 3 位的细菌分别为金黄色葡萄球菌 (33 株)、表皮葡萄球菌 (12 株) 和粪肠球菌 (6 株)。革兰阳性菌对万古霉素、利奈唑胺敏感性高, 对青霉素耐药率较高。革兰阴性菌 (G^-) 45 株 (41.28%), 排名前 3 位的细菌分别为铜绿假单胞菌 (15 株)、肺炎克雷伯菌 (7 株) 和大肠埃希菌 (6 株)。多重耐药菌排名前 5 位分别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (14 株)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (8 株)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (6 株)、产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌 (3 株) 和耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (2 株)。混合菌感染率为 14.89%, 静脉抗菌药物使用时间为 (13.2 ± 3.6) d, 联合用药率为 25.53%, 广谱抗菌药物应用率为 76.60%, 其与细菌培养结果吻合率为 69.44%。**结论:** 创伤性骨髓炎患者致病菌种类多样, 金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌是占比最高的 2 种细菌, 且细菌培养多为单一细菌感染。

【关键词】 创伤性骨髓炎; 病原菌; 耐药性; 抗菌药物

【中图分类号】 R446.5; R978.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0042-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.010

Analysis on distribution characteristics of pathogenic bacteria and application of antibacterial agents for the treatment of traumatic osteomyelitis in Beijing Jishuitan Hospital

WEI Li-yan, LIU Chang, BIAN Jing, ZHEN Jian-cun*

(Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective: This study was designed to analyze the distribution of pathogenic bacteria, the characteristic of tolerance and antibiotic application of traumatic osteomyelitis admitted to burn department of Jishuitan Hospital in Beijing in order to provide the evidence for clinical rational application of antibacterial agents. **Methods:** Clinical data of 94 patients were analyzed retrospectively to count the results of drug sensitive test, microorganism training and application of antibiotics of the infected tissues. **Results:** Totaled 25 species and 109 strains of pathogenic bacteria were obtained from 94 patients. Among them, Gram-positive bacteria were accounted for 64 strains (58.72%) and the top three bacteria were *Staphylococcus aureus* (33 strains), *Staphylococcus epidermidis* (12 strains) and *Enterococcus faecalis* (6 strains). Gram-positive bacteria had high sensitivity to vancomycin and linezolid, and had high resistance to penicillin. Gram-negative bacteria were accounted for 45 strains (41.28%) and the top three bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (15 strains), *Klebsiella pneumoniae* (7 strains) and *Escherichia coli* (6 strains). The top five multidrug-resistant bacteria were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (14 strains), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (8 strains), carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (6 strains), ESBL-producing *Escherichia coli* (3 strains) and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (2 strains). The infection rate of mixed bacteria was 14.89%, the average days of intravenous antibiotics were (13.2 ± 3.6) d, and the combined use rate was 25.53%. The application rate of broad-spectrum antibiotics was 76.60%, the coincidence rate with the results of bacterial culture was 69.44%

[收稿日期] 2019-05-20

[作者简介] 魏丽艳, 女, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)58398522; E-mail: weilian5@163.com

[通信作者] *甄健存, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学管理; Tel: (010)58516003; E-mail: zhenjiancun@263.net.com

Conclusion: The pathogenic bacteria in patients with traumatic osteomyelitis are various, and the percentages of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were higher than those of other bacteria, and the bacterial culture was mostly single bacterial infection.

【Key words】 traumatic osteomyelitis; pathogens; drug resistance; antibacterial agents

创伤性骨髓炎随着治疗中创伤抢救能力和内置物种类的增加, 发病率逐渐增加^[1]。创伤性骨髓炎具有治疗方式复杂、菌株种类多样且耐药菌株较普遍、复发率高等特点, 给治疗带来了不小的挑战。骨髓炎应根据细菌培养和药敏结果行抗菌药物全身治疗, 不推荐经验用药^[2-3]。在手术前至得到细菌学证据这段时间, 临床中仍需要经验使用抗菌药物。本文对 2014—2017 年北京积水潭医院 (以下简称我院) 烧伤科诊断为创伤性骨髓炎患者送检标本中分离的病原菌分布、耐药性以及药物使用情况进行回顾性分析, 以期临床合理应用抗菌药物提供详实依据。

1 资料与方法

1.1 资料

2014—2017 年我院烧伤科诊断为创伤性骨髓炎患者感染组织的病原菌。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采用 VITEK-2 Compact 微生物鉴定仪进行病原菌鉴定, 用仪器配套的药敏卡进行药敏实验。根据美国临床与实验室标准化研究所 (The Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2010 版进行药敏结果的判断。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 采用头孢西丁纸片扩散法, 超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ES-BLs) 采用 CLSI 建议的双纸片扩散法。

1.2.2 质控菌株 分别采用金黄色葡萄球菌 ATCC 29213, 大肠杆菌 ATCC 25922, 铜绿假单胞菌 ATCC 27853 作为质控菌株。

1.3 统计分析

采用 Excel 2016 对病原菌总体分布、革兰阳性菌和革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药, 及抗菌药物应用的数据进行汇总、统计和分析。

2 结果

2.1 基本情况

2014—2017 年我院烧伤科诊断为创伤性骨髓炎

患者共 124 例, 其中 23 例患者细菌培养阴性, 7 例患者未作细菌培养。94 例患者共培养 109 例菌株, 同一患者的相同部位标本分离出的同一种菌视为同一菌株, 不重复计入统计范围。

2.2 病原菌总体分布

109 株菌株中革兰阳性菌 (G^+) 64 株 (58.72%), 革兰阴性菌 (G^-) 45 株 (41.28%), 尚未检测到厌氧菌和真菌。 G^+ 常见的前 3 位的细菌分别为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和粪肠球菌; G^- 常见的前 3 位的细菌分别为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌, 详见表 1。

表 1 94 例创伤性骨髓炎患者伤口感染病原菌情况

病原菌种类	菌株数 (%)	病原菌种类	菌株数 (%)
革兰阳性菌	64 (58.72)	革兰阴性菌	45 (41.28)
金黄色葡萄球菌	33 (30.28)	铜绿假单胞菌	15 (13.76)
表皮葡萄球菌	12 (11.01)	肺炎克雷伯菌	7 (6.42)
粪肠球菌	6 (5.50)	大肠埃希菌	6 (5.50)
溶血葡萄球菌	3 (2.75)	阴沟肠杆菌	3 (2.75)
路邓葡萄球菌	3 (2.75)	黏质沙雷菌	3 (2.75)
其他阳性菌	7 (6.42)	鲍曼不动杆菌	2 (1.83)
		其他阴性菌	9 (8.26)

2.3 革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况

金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺敏感性高, 均未检测出耐药阳性菌; 两者均表现出对青霉素高耐药, 耐药率在 75% 以上, 对克林霉素, 红霉素耐药率也较高, 详见表 2。多重耐药菌中, 检测出 14 株 (42.42%) MRSA, 8 株 (66.67%) 耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, MRSE)。另检出 13 株耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*, MRCNS)。有 3 株对环丙沙星中介 (9.09%), 1 株对利福平中介 (3.03%), 1 株对克林霉素中介 (3.03%) 的金黄色葡萄球菌; 2 株对环丙沙星 (16.67%) 中介, 2 株对克林霉素 (16.67%) 中介的表皮葡萄

球菌；仅检出的1株山羊葡萄球菌对红霉素呈中介。

表2 主要革兰阳性菌对常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	金黄色葡萄球菌 (n=33)	表皮葡萄球菌 (n=12)	粪肠球菌 (n=6)
青霉素	30(90.91)	9(75.00)	2(33.33)
苯唑西林	12(36.36)	5(41.67)	1(16.67)
庆大霉素	8(24.24)	2(16.67)	2(33.33)
利福平	6(18.18)	1(8.33)	1(16.67)
环丙沙星	9(27.27)	7(58.33)	3(50.00)
复方新诺明	8(24.24)	3(25.00)	1(16.67)
克林霉素	23(69.70)	5(41.67)	2(33.33)
红霉素	22(66.67)	8(66.67)	2(33.33)
万古霉素	0(0.00)	0(0.00)	1(16.67)
利奈唑胺	0(0.00)	0(0.00)	1(16.67)
四环素	16(48.48)	1(8.33)	2(33.33)
替考拉宁	0(0.00)	0(0.00)	1(16.67)

2.4 革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况

主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况见表3。分析结果显示：铜绿假单胞菌为革兰阴性菌的主要致病菌之一，占总致病菌的13.76%。多重耐药菌中，耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌检出10株，其中耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌检出6株(40.00%)，耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出2株(28.57%)。检出3株产超广谱β-内酰胺酶的大肠埃希菌(50.00%)。2株对头孢吡肟(13.33%)中介，2株对左氧氟沙星(13.33%)中介，1株对哌拉西林钠/他唑巴坦钠(6.67%)中介，1株对庆大霉素(6.67%)中介，1株对美罗培南(6.67%)中介的铜绿假单胞菌；1株对左氧氟沙星(50.00%)中介的鲍曼不动杆菌；1株对哌拉西林钠/他唑巴坦钠(14.29%)中介，1株对左氧氟沙星(14.29%)中介的肺炎克雷伯菌；1株对哌拉西林钠/他唑巴坦钠(16.67%)中介、1株对氨基糖苷类(16.67%)中介、1株对氯霉素(16.67%)中介的大肠埃希菌；3株黏质沙雷菌均对氯霉素中介，详见表3。

2.5 抗菌药物应用情况

94例创伤性骨髓炎患者混合菌感染率14.89%，抗菌药物使用平均(13.2±3.6)d，联合用药率25.53%，广谱抗菌药物应用率76.60%，

广谱抗菌药物与细菌培养结果吻合率69.44%。感染组织微生物培养结果多为单一细菌感染。单一用药与细菌培养结果吻合率为50.00%，根据药敏结果调整比率为14.29%。联合用药与细菌培养结果吻合率为41.67%，根据药敏结果调整比率为28.57%。广谱抗菌药物中碳青霉烯类占比54.17%，头孢菌素类占比23.61%，氨基糖苷类占比12.77%，其他为喹诺酮类、克林霉素等。阳性菌感染多为葡萄球菌感染，其中MRSA检出率为42.42%，MRCNS检出率为59.09%（凝固酶阴性葡萄球菌共检出22株，MRCNS检出13株），故万古霉素与去甲万古霉素应用较广泛，其次为替考拉宁、利奈唑胺、头孢他啶、克林霉素等；阴性菌耐药菌株较普遍，应用较多的为碳青霉烯类，如美罗培南、比阿培南等，其次为头孢他啶等三代头孢、依替米星、氨基糖苷、左氧氟沙星等。

表3 主要革兰阴性菌对常用抗菌药物的耐药情况[n(%)]

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=15)	肺炎克雷伯菌 (n=7)	大肠埃希菌 (n=6)
氨苄西林	1(6.67)	5(71.43)	6(100.00)
氨苄西林/舒巴坦钠	1(6.67)	4(57.14)	2(33.33)
头孢唑林	1(6.67)	5(71.43)	4(66.67)
哌拉西林钠	5(33.33)	2(28.57)	5(83.33)
头孢他啶	5(33.33)	4(57.14)	3(50.00)
头孢吡肟	5(33.33)	4(57.14)	4(66.67)
氨基糖苷	5(33.33)	4(57.14)	3(50.00)
四环素	1(6.67)	4(57.14)	5(83.33)
阿米卡星	3(20.00)	2(28.57)	3(50.00)
庆大霉素	3(20.00)	4(57.14)	3(50.00)
复方新诺明	1(6.67)	2(28.57)	4(66.67)
亚胺培南	6(40.00)	2(28.57)	0(0.00)
氯霉素	1(6.67)	2(28.57)	3(50.00)
左氧氟沙星	3(20.00)	3(42.86)	3(50.00)

3 讨论

目前治疗创伤性骨髓炎的主要方法包括彻底清创、内固定的处理、静脉注射抗菌药物以及局部应用抗菌药物缓释载体^[4]。骨折治疗往往需要向体内放置钢板或髓内钉等内置物，而感染之后异物是细菌的良好培养基，会使感染加重或清创无法彻底，这也是治疗创伤性骨髓炎的一个难题。另外一个影响手术效果的关键是能否找到致病菌。本研究结果显示，细菌培养结果阳性率为75.81%，阴性率为

18.55%。但培养结果阴性有可能是取样或培养不规范导致,并不代表无菌,因此当临床医生怀疑细菌感染时,仍需要经验性给予抗菌药物治疗。革兰阳性菌占比为58.72%,革兰阴性菌占比为41.28%,这一结果与乔林等^[4]对北京地区多中心创伤后慢性骨髓炎患者致病菌分布进行分析,发现革兰阳性菌占致病菌总检出率56.59%,革兰阴性菌占43.41%的结果相一致。检出细菌排名前3位的分别是金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和表皮葡萄球菌,这与马显志等^[5]对创伤性骨髓炎患者致病菌检出结果也相一致。

肠球菌是人体肠道内的正常菌群,但由于广谱抗菌药物的大量使用,肠球菌作为条件致病菌所致的感染发生率持续升高,尤其对于那些有严重基础疾病、免疫力低下的患者,容易侵入体内或易位,导致局部或全身感染,并成为导致医院感染的重要致病菌^[6]。据报道,肠球菌中最常见的病原菌为屎肠球菌和粪肠球菌^[7]。本研究结果发现1株对万古霉素、利奈唑胺和替考拉宁均耐药的粪肠球菌,因此提示临床,为进一步减少耐药菌株的产生,应严格根据药敏结果并结合患者感染情况,合理应用万古霉素等特殊使用级抗菌药物。

创伤性骨髓炎患者极少有厌氧菌感染,同时在术中细菌培养中也没有检测出该病原菌,分析其原因可能是在术中细菌培养里没有进行厌氧菌的培养又或者是没有受到厌氧菌感染^[8]。本研究结果显示,创伤性骨髓炎患者感染组织培养,其细菌感染多为单一细菌感染,然而多菌株感染的情况下也有可能是污染菌,而不是致病菌。其原因有可能是在细菌培养的取材过程中局部组织不慎被污染,而且影响到了骨组织及非骨组织。患者长期应用敏感抗菌药物可基本杀灭致病菌,从而抑制污染菌。

本研究结果中抗菌药物平均使用天数与覃凤均等^[9]结果相一致,即术前及术后需根据细菌培养及药物敏感试验结果应用敏感抗菌药物治疗,一般疗程为2周左右。《中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018)》^[3]在全身抗菌药物应用中提到,全身抗菌药物应用包括治疗性和抑菌性2个目的,如果是抑菌性为目的,清创术后即开始系统使用抗菌药物,建议静脉用药2周,随后转为口服用药;如果以治疗性为目的,建议内固定物去除

后,抗菌药物继续使用6周(静脉用药2周,口服用药4周)。由此可见,抗菌药物静脉应用天数至少在2周左右,随后根据病情再选择敏感抗菌药物口服序贯治疗。

抗菌药物联合用药率为25.53%,与细菌培养结果吻合率为41.67%,单一用药与细菌培养结果吻合率为50%。在未得到药敏结果前经验性应用抗菌药物,导致与细菌培养结果吻合率不高的一部分原因是医生一开始便选用了万古霉素等特殊使用级抗菌药物,这与烧伤科病房环境和骨髓炎患者耐药菌株分布较普遍有关。本研究结果显示,MRSA与MRCNS的检出率分别为42.42%和59.09%,耐药菌株检出率较高。经验性使用万古霉素等特殊使用级抗菌药物从而达到一个广覆盖治疗,而后根据药敏结果和患者情况再调整用药。广谱抗菌药物应用率为76.60%,其中碳青霉烯类占比为54.17%,头孢菌素类占比为23.61%,氨基糖苷类占比为12.77%,其他广谱抗菌药物还包括喹诺酮类、克林霉素等。碳青霉烯类之所以应用比例较大,一方面因其抗菌谱广、抗菌活性强,对需氧、厌氧菌均具有抗菌作用,特别是对多重耐药革兰阴性杆菌,如产ESBL肠杆菌科细菌具有很强抗菌活性;另外一个原因是不用皮试,对一些急性或是重症感染患者可提高其用药依从性和舒适度;第三代头孢菌素对肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌具有强大抗菌作用,头孢他啶和头孢哌酮应用比例较大,其除对肠杆菌科细菌外,对铜绿假单胞菌亦具较强抗菌活性。对于头孢菌素过敏者,针对革兰阳性菌也可选用克林霉素、万古霉素、去甲万古霉素等;针对革兰阴性杆菌可用氨曲南或氨基糖苷类。依替米星,庆大霉素等氨基糖苷类抗菌药物应用较多,因为其对抗肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌有强大的抗菌活性,对葡萄球菌属亦有良好的作用。喹诺酮类抗菌药物中,左氧氟沙星与莫西沙星应用较多,这与其对革兰阴性杆菌、肺炎链球菌、A组溶血性链球菌等革兰阳性球菌、衣原体属、支原体属等细胞内病原或厌氧菌作用强有关。

本研究的缺陷,一方面尚未对是否去除内置物进行统计,另外对患者出院后治疗以及预后尚未进行追踪。

(下转第81页)

用或不合理用药现象的产生,医师在使用时应严格按照药品说明书的适应证,并结合患者的情况权衡利弊来使用,以减少患者的经济负担以及药品不良反应的发生^[7]。因此,对这些药品的监管措施必不可少。

大多数省(自治区/直辖市)和地级市重点监控药品目录的确定多是依据药品的销售金额排名及占比来确定。对于重点监控药品品种的具体划分,各省市不尽相同。基于此问题,笔者认为,国家或者地方有关部门可以出台指导性文件,让医疗机构在制定重点监控药品目录时,除了关注药品的销售金额排名及占比外,应更注重药品使用的合理性,避免临床药品滥用以及不合理用药现象的发生^[5]。

医疗机构对药品进行重点监控的目的在于使医疗机构和医师在选择药品时,更加注重使用的合理性,避免疗效不明确的药品的滥用。重点监控药品的使用量、销售金额是管控实践的评价依据,但不是衡量管理成效的唯一指标^[8]。

此外,笔者还认为重点监控药品是一个动态的监管过程,要随着药品的变动来调整,在重点监控药品管控实践中,医疗机构各科室应对药品落实情况及时总结汇报,药品管理部需对其重点关注、分析原因、加强沟通交流、有效解决落实。

总之,重点监控药品政策的实施是为了解决患者的经济负担,缓解医疗资源短缺的问题,因此,要达到提高临床药物综合治疗水平、促进临床合理用药、增强医院药物监管的实效性为目的,各级管

理部门以及临床药师对重点监控药品临床应用的监管工作必须尽快而全面地开展起来。

志谢: 本论文中的部分数据来源于中国药学会科技开发中心和北京普瑞快思医药咨询有限公司,特此志谢!

【参考文献】

- [1] 张敬一,褚征. 医疗机构重点监控药品的监管与思考[J]. 中国药师,2017,20(11):2042-2045.
- [2] 韩爽,甄健存. 我国辅助用药应用现状及管理对策初探[J]. 中国药学杂志,2016,4(51):678-681.
- [3] 国务院办公厅. 关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见:国办发〔2015〕7号[EB/OL]. (2015-02-28)[2018-12-20]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content_9502.htm.
- [4] 国务院办公厅. 关于城市公立医院综合改革试点的指导意见:国办发〔2015〕38号[EB/OL]. (2015-05-17)[2018-12-20]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-05/17/content_9776.htm.
- [5] 韩容,赵志刚. 对医疗机构如何加强辅助用药管控的思考[J]. 药品评价,2016,13(4):21-25.
- [6] 何瑾,龙晓东,柳汝明,等. 云南省医疗机构辅助治疗药品重点监控品种使用情况调查分析[J]. 中国药房,2017,28(8):1034-1037.
- [7] 孙越,游茂,程龙. 我国辅助用药管理现状与政策建议[J]. 卫生软科学,2018,32(5):24-26.
- [8] 贾立华,赵振满,贾娜娜,等. 临床药师参与抗肿瘤辅助用药医嘱审核及干预效果分析[J]. 中国药房,2013,24(39):3739-3742.

(本文编辑:杨昕)

(上接第45页)

【参考文献】

- [1] 赵行琪. 创伤性骨髓炎的临床特征及干扰素Y单核苷酸基因多态性与其发病风险相关性的研究[D]. 广州:南方医科大学,2017.
- [2] 桑福德. 热病-抗微生物治疗指南[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2014:4-5.
- [3] 姜楠,柴益民等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018)[J]. 中华创伤骨科杂志,2018,20(11):929-936.
- [4] 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.
- [5] 马显志,王满宜,张伯松,等. 窦道细菌培养在诊断慢性骨髓炎中的临床价值[J]. 中国矫形外科杂志,2016,24(1):45-48.
- [6] 罗瑞香,朱静,王海滨,等. 2011—2014年屎肠球菌和粪肠球菌临床分布特点及耐药性分析[J]. 感染、炎症、修复,2016,17(2):95-97.
- [7] 田英杰,于慧,王占黎,等. 73株肠球菌的临床分布及耐药性分析[J]. 中西医结合心血管病杂志,2018,6(16):162-163.
- [8] 李天一. 窦道细菌培养在诊断慢性骨髓炎中的临床观察分析[J]. 临床医学,2019(8):94.
- [9] 覃凤均,胡晓骅,黎明,等. 腓肠神经营养血管远端蒂皮瓣联合腓骨短肌肌瓣治疗跟骨骨髓炎及跟骨缺损[J]. 骨科临床与研究杂志,2017,2(6):364-368.

(本文编辑:周园)