·综 述·

儿童急性血源性骨髓炎诊断及药物治疗研究进展

富 洋[1]，王宏胜[1]，陆凤娟[1,2]*
（1. 国家儿童医学中心复旦大学附属儿科医院血液科，上海 201102；2. 上海新起点康复医院儿童康复科，上海 201107）

摘要：儿童急性血源性骨髓炎是儿童骨骼肌肉系统感染中最常见的一类疾病，多由金黄色葡萄球菌感染引起，破坏性强，如延误治疗，可能会导致深静脉血栓形成、心内膜炎以及感染性休克等并发症，远期可导致骨缺血性坏死、病理性骨折、畸形、活动受限及影响生长发育等后遗症。因此早期准确的诊断与及时合理的治疗非常关键。该文就儿童急性血源性骨髓炎诊断与药物治疗的研究进展作一综述，以利于提高治疗的规范性与疗效。

关键词：急性血源性骨髓炎；儿童；诊断；治疗
中图分类号：R725.1；R726.8 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）01-0090-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.01.015

Research progress in diagnosis and drug treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children

FU Yang[1], WANG Hongsheng[1], LU Fengjuan[1,2]*
（*1. Department of Hematology, National Children's Medical Center Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Department of Pediatric Rehabilitation, Shanghai Xinqidian Rehabilitation Hospital, Shanghai 201107, China*）

Abstract: Acute hematogenous osteomyelitis in children is the most common disease of skeletal muscle system infection in children. It is mainly caused by *Staphylococcus aureus* infection and has a strong destructive effect. Delayed treatment may lead to deep vein thrombosis, endocarditis and septic shock and other complications. In the long term, it may lead to bone ischemic necrosis, pathological fracture, deformity, activity restriction and affect growth and development and other sequelae. Therefore, early and accurate diagnosis and timely and reasonable treatment are very important. This article reviews the research progress in diagnosis and drug treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children, in order to improve the standardization and therapeutic effect of treatment.

Key Words: acute hematogenous osteomyelitis; child; diagnosis; treatment

急性血源性骨髓炎（acute hematogenous osteomyelitis，AHO）可发生于新生儿期至成年的任何年龄阶段，尽管儿童发病率较成年人低，但 AHO 仍是儿童骨骼肌肉系统感染中最常见的疾病。近年来，西方国家报道的发病率为 9.2/10 万，且随着诊断技术的不断进步，发病率有逐年上升的趋势[1]。AHO 患儿的全身骨骼均可受累，好发于长骨，占比约 70%，其中又以股骨（27%）和胫骨（22%）受累最为多见[2]。感染一般先从单一干骺端局部开始扩散，如未能及时诊断及治疗，重则发展为脓毒症（sepsis），可危及生命[3]。本文就儿童 AHO 的诊断及药物治疗研究进行综述，旨在为一线医务工作者加深对本病的认识及理解，从而提高儿童 AHO 治疗的规范性及疗效。

收稿日期：2022-02-15；**修回日期：**2022-04-01
作者简介：富洋，主治医师，硕士，研究方向：儿童血液肿瘤性疾病诊治。
通信作者：陆凤娟，副主任医师，研究方向：儿童血液肿瘤性疾病诊治及儿童疾病康复。

1 病因病机

AHO 患儿的最常见致病菌为溶血性金黄色葡萄球菌。有研究表明，806 例确诊 AHO 患儿中，78.2% 感染金黄色葡萄球菌 [4]，其中耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）约为 33%。李论等 [5] 报道国内 82 例确诊 AHO 患儿，87.8% 感染金黄色葡萄球菌，其中 MRSA 为 30.6%。近年来，金氏杆菌逐渐成为儿童骨髓炎感染的重要病原体之一，主要为 6 个月至 4 岁的患儿，氧血培养瓶或采用实时聚合酶链反应法检测可提高检出率 [6]。儿童骨髓炎的罕见病原有结核分枝杆菌、汉氏巴尔通体和组织胞浆菌属及隐球菌属真菌，主要出现在免疫功能低下的儿童 [7—9]。

2 诊断标准

儿童 AHO 目前尚无量化的诊断标准，需依靠临床医生根据特征性临床表现，并结合各项检查指标综合判断。

2.1 临床表现

发热、疼痛和活动受限是儿童 AHO 最常见的表现，但并非所有患儿都有上述典型症状 [10]。婴儿的疼痛通常表现为肢体活动减少以及四肢无法承重，即“假性麻痹”，且有时是唯一的表现 [11]。隐匿起病的患儿，尤其是新生儿常缺乏全身症状 [12]。骨盆 AHO 引起的疼痛通常不限于局部，还会伴有跛行及腹股沟疼痛等表现 [13]。背痛、跛行及拒绝行走可能是锥体骨髓炎的表现 [14]。

2.2 辅助检查

对于疑似 AHO 的患儿，初始评估需检测血清 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP），并应在接受抗菌治疗前进行血培养以确定病原体。CRP 虽缺乏诊断特异性，但在确诊 AHO 的情况下，初始评估的血清 CRP 水平可作为序贯监测的基线值 [4]，且可作为预后评分系统的主要指标。AHO 血培养阳性率为 41% ～ 44%[2, 4]，其可帮助识别伴有深静脉血栓形成的 AHO 患儿 [15]。

疑似 AHO 患儿应进行 X 线平片检查，虽敏感性低，但其操作简单、快速、安全，且费用相对低廉，同时可排除其他病症 [2]，且随着时间的推移，X 线平片检查对 AHO 的诊断敏感性会有所增加 [16]。在检测与 AHO 相关的深静脉血栓形成方面，MRI 更具优势 [17]，但检查时间较久，患儿可能无法配合。CT 检查因操作时间短，报告出具快，一般情况下可替代 MRI[18]。

2021 年儿童 AHO 诊断和管理指南 [4] 建议对于疑似 AHO 的患儿，可进行侵入性操作以获得骨髓、活检标本以及脓液用于常规微生物学检测。

3 药物治疗

美国发布的儿童 AHO 诊断和管理指南 [4] 推荐，在使用抗菌药物之前应获得所有培养标本，且抗菌药物使用的时间不应推迟超过 48 ～ 72 h。一项回顾性、多中心研究中显示 [19]，发病后超过 3 h 后使用抗菌药物使 AHO 患儿死亡风险增加 4.92 倍，故对于症状严重、感染快速进展或伴有脓毒症的疑似 AHO 患儿，应立即采取经验性抗菌治疗。这一原则能最大限度提高明确致病微生物的可能性。

鉴于金黄色葡萄球菌是儿童 AHO 最常见病原体，初始经验性抗菌治疗建议应使用对金黄色葡萄球菌有效的广谱抗菌药物。如果可以通过血培养结合组织培养确定病原微生物，抗菌治疗方案的制定应基于针对已确定病原体的有效药物、具有最窄谱、最低不良反应谱和最有利于宿主耐受性的原则 [20]。北美地区将骨髓炎分类为非复杂性骨髓炎及复杂性骨髓炎 [4]，后者可能需要额外的诊断和治疗干预，且治疗周期更长。指南 [20] 建议非 MRSA 感染的患儿首选头孢唑林（cefazolin）或苯唑西林（oxacillin）、萘夫西林（nafcillin）等半合成青霉素；感染 MRSA 的患儿则推荐应用克林霉素（clindamycin）和万古霉素（vancomycin）。

初始静脉应用抗菌药物治疗有效的 AHO 患儿，在病情稳定的情况下，可改为口服给药 [21]。若口服不耐受，可至门诊肠外抗菌药物治疗，无需住院检查 [22]。对于由金黄色葡萄球菌引起的复杂性骨髓炎，

通常需 3 ～ 4 周以上的治疗时间，总持续时间取决于临床表现和实验室检查指标的改善情况。对于初始治疗失败及早期或晚期复发的 AHO 患儿，应首先确认当前抗菌药物使用的合理性，并考虑是否需要扩大抗菌谱及更换抗菌药物 [4]。

4 手术指征

治疗顺利的情况下，血清 CRP 通常在治疗的 D2 ～ D4 达到峰值，并在 9 ～ 12 d 后恢复至正常范围 [23]。治疗失败或复发的患儿，若抗菌药物使用合理，需评估手术干预的必要性。对于合并脓毒症、感染进展迅速以及临床症状稳定，但脓肿范围＞ 2 cm 的 AHO 患儿，建议尽快手术治疗 [4]。不推荐在手术部位采用常规滴注或注射抗菌药物治疗，因为即使不干预治愈率也较高 [24]，应避免过度干预带来有创伤害和治疗成本。

5 预后评估及随访

儿童 AHO 出现远期不良后遗症的危险因素包括：治疗前症状持续时间长；开始有效治疗后持续发热或 CRP 水平持续升高超过 4 d；播散性或多灶性感染；开始有效治疗 3 d 后需要手术控制感染；髋关节受累；影像学检查提示病理性骨折风险增加；改良 AHO 严重程度评分为 6 分以上的患儿 [25]。Copley 等 [26] 于 2014 年开发，后经改良的儿童 AHO 疾病严重程度评分（severity of illness score，SOI）系统是目前接受度较高的预后评分系统，评分为轻症、中症和重症的远期不良预后风险分别为 1.3%、5.9% 和 32%。

对于复杂性 AHO 及骨骺受累的患儿，治疗结束时应复查 X 线平片及 MRI 等影像学检查。有远期不良后遗症危险的 AHO 患儿，建议由专家随访至少 1 年 [4]。儿童 AHO 诊治的流程详见图 1。

6 结语

儿童 AHO 是最常见的儿童骨骼肌肉系统感染性疾病，由于部分儿童发病时症状不典型、低龄儿童难以提供准确病史等原因，漏诊时有发生。一线临床医生在面对发热、少动及软组织压痛的患儿时，应考虑到骨髓炎的可能，并根据实验室及影像学检查作出初步诊断。及时、准确地应用抗菌药物可有效缓解儿童 AHO 的症状，改善预后，降低远期后遗症的发生，但必要时仍需手术介入治疗才能缓解病情，因此儿童 AHO 的治疗需要多科室的协调、合作。

参考文献：

[1] Walter N, Bärtl S, Alt V, *et al*. The epidemiology of osteomyelitis in children[J]. Children(Basel), 2021, 8(11): 1000.

[2] Popescu B, Tevanov I, Carp M, *et al*. Acute hematogenous osteomyelitis in pediatric patients: epidemiology and risk factors of a poor outcome[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4):

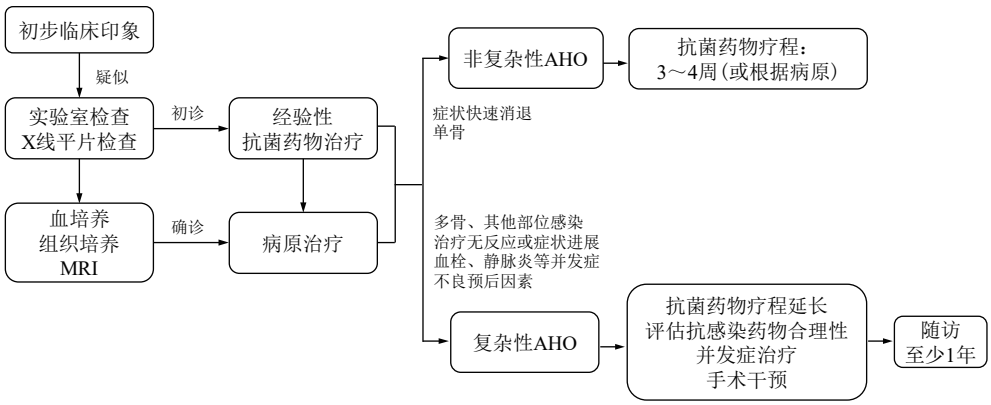


图 1 儿童 AHO 诊治流程图

Figure 1 Diagnosis and treatment flowchart of paediatric AHO

300060520910889.

[3] Funk SS, Copley LA. Acute hematogenous osteomyelitis in children: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Orthop Clin North Am, 2017, 48(2): 199-208.

[4] Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, *et al*. Clinical practice guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 guideline on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2021, 10(8): 801-844.

[5] 李论, 徐涛涛, 杨佳. 儿童急性血源性骨髓炎致病菌分布及耐药性分析[J]. 中国临床研究, 2021, 34(4): 486-488.

[6] Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2015, 15: 260.

[7] Brischetto A, Leung G, Marshall CS, *et al*. A retrospective case-series of children with bone and joint infection from Northern Australia[J]. Medicine(Baltimore). 2016, 95(8): e2885.

[8] Martin AC, Anderson D, Lucey J, *et al*. Predictors of outcome in pediatric osteomyelitis: five years experience in a single tertiary center[J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 387-391.

[9] Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular infections in children[J]. Infect Dis Clin North Am. 2015, 29(3): 557-574.

[10] McNeil JC. Acute hematogenous osteomyelitis in children: clinical presentation and management[J]. Infect Drug Resist. 2020, 13: 4459-4473.

[11] Le Saux N. Diagnosis and management of acute osteoarticular infections in children[J]. Paediatr Child Health, 2018, 23(5): 336-343.

[12] 李论, 徐涛涛, 杨佳. 新生儿急性血源性骨髓炎误漏诊分析[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(1): 5-8.

[13] Klein JD, Leach KA. Pediatric pelvic osteomyelitis[J]. Clin Pediatr(Phila), 2007, 46(9): 787-790.

[14] Branson J, Vallejo JG, Flores AR, *et al*. The contemporary microbiology and rates of concomitant osteomyelitis in acute septic arthritis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(3): 267-273.

[15] Ligon JA, Journeycake JM, Josephs SC, *et al*. Differentiation of deep venous thrombosis among children with or without osteomyelitis[J]. J Pediatr Orthop, 2018, 38(10): e597-e603.

[16] Malcius D, Jonkus M, Kuprionis G, *et al*. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis[J]. Medicina(Kaunas), 2009, 45(8): 624-631.

[17] Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, *et al*. Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis in children[J]. Pediatrics, 2006, 117(5): 1673-1679.

[18] Jaramillo D, Treves ST, Kasser JR, *et al*. Osteomyelitis and septic arthritis in children: appropriate use of imaging to guide treatment[J]. AJR Am J Roentgenol, 1995, 165(2): 399-403.

[19] Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, *et al*. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(11): 2409-2417.

[20] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, *et al*. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(10): e51-e77.

[21] Zaoutis T, Localio AR, Leckerman K, *et al*. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children[J]. Pediatrics, 2009, 123(2): 636-642.

[22] Bryant PA, Katz NT. Inpatient versus outpatient parenteral antibiotic therapy at home for acute infections in children: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(2): e45-e54.

[23] Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, *et al*. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(3): 861-866.

[24] Howard-Jones AR, Isaacs D. Systematic review of systemic antibiotic treatment for children with chronic and sub-acute pyogenic osteomyelitis[J]. J Paediatr Child Health, 2010, 46(12): 736-741.

[25] Athey AG, Mignemi ME, Gheen WT, *et al*. Validation and modification of a severity of illness score for children with acute hematogenous osteomyelitis[J]. J Pediatr Orthop, 2019, 39(2): 90-97.

[26] Copley LA, Barton T, Garcia C, *et al*. A proposed scoring system for assessment of severity of illness in pediatric acute hematogenous osteomyelitis using objective clinical and laboratory findings[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(1): 35-41.

(编辑：沈佳婕)