

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research儿童侵袭性克林霉素耐药社区相关性 MRSA
感染的诊疗与结局Diagnosis, treatment, and outcomes of invasive clindamycin – resistant
community – associated MRSA infections in children程 明^a, 张晓娟^b(江南大学 附属儿童医院(无锡市儿童医院), a.
新生儿外科, b. 感染性疾病科, 江苏 无锡
214000)CHENG Ming^a, ZHANG Xiao – juan^b(a. Neonatal Surgery Department, b.
Department of Infectious Diseases,
Affiliated Children's Hospital of
Jiangnan University (Wuxi Children's
Hospital), Wuxi 214023, Jiangsu
Province, China)基金项目: 无锡市卫生健康委科研项目
(M202407)作者简介: 程明(1980 –), 男, 主治医师, 主要从
事新生儿外科和儿童普外科疾病的
工作通信作者: 张晓娟, 副主任医师
MP: 15061576332

E – mail: zxj05210@126.com

摘要:目的 本研究旨在重新评估某三级儿童医院对侵袭性社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA – MRSA)感染的抗生素治疗方案。**方法** 回顾性分析2020 ~ 2025年期间无基础疾病儿童的侵袭性克林霉素耐药社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(CA – MRSA)感染病例,共34例患儿符合纳入标准,最常见的诊断类型为骨髓炎(17例)和深部脓肿(7例)。**结果** 静脉抗生素治疗(IV therapy)中位时长为11.5 d(四分位距6 ~ 42 d),总治疗时长(静脉 + 口服)为32 d(四分位距23 ~ 42 d)。总体而言,50%的患儿后续转为口服抗生素治疗。用于治疗的确定性抗生素包括万古霉素(15例)、TMP – SMX(9例)、利奈唑胺(7例)、头孢洛林(2例)和多西环素(1例)。不同确定性抗生素治疗方案的治愈率相近:万古霉素组73.3%、TMP – SMX组88.9%、头孢洛林组50%、利奈唑胺组和多西环素组均为100%。3例患儿因MRSA感染死亡,其中2例采用万古霉素治疗,1例采用头孢洛林治疗。**结论** 万古霉素是治疗儿童侵袭性克林霉素耐药CA – MRSA感染最常用的药物。但在特定病例中,完成治疗阶段可考虑将TMP – SMX和利奈唑胺作为口服备选方案。未来仍需进一步研究以优化这类感染的治疗方案。

关键词:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;侵袭性;克林霉素耐药;儿童

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.004

中图分类号:R969 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2026)10-1371-07

Abstract: Objective This study aimed to reassess the antibiotic treatment regimen for invasive community – associated methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* (CA – MRSA) infections at a tertiary children's hospital. **Methods** A retrospective analysis was conducted on cases of invasive clindamycin – resistant MRSA infections in children without underlying diseases between 2021 and 2025. A total of 34 children met the inclusion criteria, with the most common types of diagnosis being osteomyelitis (17 cases) and deep abscess (7 cases). **Results** The median duration of intravenous (IV) antibiotic therapy was 11.5 days (interquartile range [IQR], 6 – 42 days), and the total treatment duration (IV + oral) was 32 days (IQR, 23 – 42 days). Overall, 50% of the children were subsequently switched to oral antibiotic therapy. The definitive antibiotics used for treatment included vancomycin (15 cases), TMP – SMX (trimethoprim – sulfamethoxazole, 9 cases), linezolid (7 cases), ceftaroline (2 cases), and doxycycline (1 case). The cure rates of different definitive antibiotic treatment

regimens were similar; 73.3% in the vancomycin group, 88.9% in the TMP – SMX group, 50% in the ceftaroline group, and 100% in both the linezolid group and the doxycycline group. Three children died from MRSA infection, among whom 2 were treated with vancomycin and 1 with ceftaroline. **Conclusion** Vancomycin is the most commonly used drug for the treatment of invasive clindamycin – resistant CA – MRSA infections in children. However, in specific cases, TMP – SMX and linezolid may be considered as oral alternative options during the completion phase of treatment. Further research is still needed in the future to optimize the treatment regimen for such infections.

Key words: MRSA; invasive; clindamycin – resistant; children

金黄色葡萄球菌是一种常见致病菌,可引发包括严重侵袭性感染在内的多种疾病。全球疾病负担协作组织指出,金黄色葡萄球菌是全球范围内导致细菌感染死亡的首要病原体^[1]。金黄色葡萄球菌在儿童群体中的流行特征与成人存在显著差异。具体而言,成人金黄色葡萄球菌菌血症患者的血管内感染发生率(12% ~ 20%)高于儿童(约3%);相反,儿童受骨关节炎(占儿童侵袭性金黄色葡萄球菌感染的69.7%)和肺炎的影响更为突出^[2]。社区相关性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(community – associated methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*, CA – MRSA)对儿童群体的影响尤为显著。尽管多数专家推荐万古霉素作为儿童 CA – MRSA 感染的一线治疗药物,克林霉素也是一种有效的治疗选择。克林霉素的优势在于口服生物利用度高,且在儿童中耐受性良好^[3]。然而,全球多个地区 CA – MRSA 对克林霉素的耐药率均呈上升趋势。

近年来 CA – MRSA 的流行特征发生变化,因此了解当前克林霉素耐药的发生频率及影响,对临床实践具有重要意义。万古霉素仍是儿童严重 MRSA 感染的一线治疗药物,但由于其存在肾毒性风险,且用药期间需密切监测肾功能,其他药物可能更适合作为确定性治疗方案^[4]。此外,长期使用万古霉素等肠外给药药物可能引发严重并发症:多项研究显示^[5,19],骨关节炎感染患者接受门诊肠外抗菌治疗(outpatient parenteral antimicrobial therapy, OPAT)时,中心静脉导管相关血流感染(central venous catheter – related bloodstream infection, CLABSI)的发生率可达11% ~ 24%;且针对这类疾病,长期肠外治疗的再入院率高于口服药物治疗,同时23%的患者会出现导管功能异常、移位等非感染性导管相关并发症^[20]。由于 β – 内酰胺类和林可酰胺类药物无法用于治疗克林霉素耐药 MRSA 感染,儿童严重克林霉素耐药 MRSA 感染的口服治疗选择十分有限。多西环素对多数 MRSA 分离株具有良好的体外抗菌活性,常用于治疗软组织感染,但目前缺乏其用于儿童严重侵袭性 MRSA 感染的

前瞻性研究数据^[6-7]。本研究旨在分析某大型儿童医院中,儿童侵袭性克林霉素耐药 CA – MRSA 感染的发生频率、临床特征、诊疗方案及结局。

材料、对象及方法

1 病例筛选

回顾性分析2020~2025年期间无基础疾病儿童的侵袭性克林霉素耐药 CA – MRSA 感染确诊病例。本研究已获得江南大学附属儿童医院伦理委员会批准,伦理审批号:WXCH2025 – 12 – 173。所有患儿监护人均签署书面知情同意书。研究严格遵循《赫尔辛基宣言》及相关医学伦理规范开展,确保患儿隐私及权益得到充分保护。

入选标准^[6] ①年龄 ≤ 18 岁;②经微生物学检测(血培养、组织培养等)确诊为 CA – MRSA 感染;③菌株对克林霉素耐药;④无频繁入院相关基础疾病(如先天性心脏病、恶性肿瘤、原发性免疫缺陷、囊性纤维化等);⑤在门诊或入院48 h内分离出金黄色葡萄球菌(符合 CA – MRSA 定义)。

排除标准 ①存在上述基础疾病的患儿;②医院相关性 MRSA 感染(入院48 h后分离出菌株);③菌株对克林霉素敏感;④临床资料不完整。

本研究同时开展流行病学特征分析,通过电子病历收集患儿年龄、性别、诊断类型、既往用药史、家庭成员感染史等信息,分析克林霉素耐药 CA – MRSA 感染的流行特征及危险因素。对于社区获得性存疑的病例,由2名研究者共同讨论并达成共识后决定是否纳入。

2 研究方法

通过电子病历收集患儿年龄、性别、诊断类型、血培养结果、手术情况等基线资料,进行描述性统计及组间比较分析。本中心对疑似 CA – MRSA 感染(如骨髓炎)的患儿,通常采用抗 MRSA 活性药物(如万古霉素或克林霉素)进行经验性治疗。研究通过医院药房记录获取 ≤ 18 岁患儿的克林霉素和万古霉素年

度住院处方量,采用线性回归分析处方量的时间趋势及每1 000例住院患者的处方量趋势。

医院临床微生物实验室采用临床和实验室标准协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI) 2023版标准^[6],常规检测菌株对苯唑西林、克林霉素、复方磺胺甲噁唑(trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)和万古霉素的敏感性。按确定性抗生素治疗方案对克林霉素耐药CA-MRSA病例进行分层,比较各组的临床特征和结局。确定性抗生素治疗定义:根据菌株药敏试验结果选择的有效抗生素,且该药物的治疗疗程占总治疗疗程的50%以上,给药途径由主治医师结合患儿病情(感染严重程度、器官功能等)制定。

治愈标准 ①感染相关临床症状(发热、局部红肿热痛、功能障碍等)完全缓解;②实验室指标(血常规白细胞计数、C反应蛋白、降钙素原等)恢复正常范围;③完成初始抗生素疗程后无需延长或更换抗生素;④无需针对初始感染进行额外手术干预或紧急复诊^[7]。菌血症和发热持续时间以日历日计算。

结局指标包括 静脉治疗时长、口服治疗时长、总治疗时长、治愈率、复发率、死亡率、重症监护病房(intensive care unit, ICU)入住率、菌血症持续时间等。亚组分析定义:①非重症患儿亚组:指无需入住ICU、无感染性休克等严重并发症的患儿;②骨髓炎患儿亚组:指仅诊断为骨髓炎、无多系统播散感染的患儿。

3 统计学方法

统计分析采用STATA 15.0软件。分类变量以“例数(%)”表示,组间比较采用Fisher精确检验;连续变量先进行正态性检验,符合正态分布者以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布者以“中位数(四分位距)”表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验(两组比较)或Kruskal-Wallis检验(多组比较)。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入34例侵袭性克林霉素耐药CA-MRSA感染患儿,基线特征如下:中位年龄2.37岁(四分位距0.79~8.7岁),其中男性16例(47.1%),女性18例(52.9%);最常见的诊断类型为骨髓炎(17例,50.0%),其次为深部脓肿(7例,20.6%)和肺炎(6例,17.6%),其余诊断包括化脓性关节炎(1例,2.9%)、菌血症(1例,2.9%)、化脓性肌

炎(2例,5.9%);13例(38.2%)患儿血培养结果呈阳性,6例(17.6%)有既往克林霉素使用史,1例患儿家庭成员有克林霉素耐药MRSA感染史。不同确定性抗生素治疗组患儿在年龄、性别、诊断类型、手术治疗情况等基线资料方面比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

2 金黄色葡萄球菌感染总体趋势及抗MRSA药物使用情况

2020年1月~2025年1月期间,通过主动监测研究共识别出872例社区相关性(CA)金黄色葡萄球菌侵袭性感染病例,其中109例为CA-MRSA感染(占比12.5%);研究期间MRSA感染的年度占比无明显变化趋势。总体而言,35.7%的CA-MRSA分离株对克林霉素耐药,2017年该耐药率达到峰值(60%)。甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)的克林霉素耐药率与MRSA相近(32.1%)。研究期间,克林霉素耐药MRSA感染占有CA金黄色葡萄球菌侵袭性感染的4.5%。

3 克林霉素耐药MRSA感染的临床特征与结局

34例克林霉素耐药MRSA感染患儿符合完整纳入标准,对其进行详细分析,见表1。所有患儿均入院治疗,最常见诊断为骨髓炎(17例,50.0%)和深部脓肿(7例,20.6%);13例(38.2%)患儿血培养结果呈阳性。所有分离株均对万古霉素敏感,3株(8.8%)对TMP-SMX耐药。6例(17.6%)患儿有既往使用克林霉素治疗感染的记录,1例患儿的家庭成员有克林霉素耐药MRSA感染史。最常用的经验性抗生素为万古霉素(23例,67.6%)。从统计学角度看,70.5%的患儿接受的经验性治疗对感染菌株具有抗菌活性;50%的患儿将克林霉素(联合或不联合其他药物)纳入经验性治疗方案。用于治疗的确定性抗生素包括:万古霉素(15例,44.1%)、TMP-SMX(9例,26.5%)、利奈唑胺(7例,20.6%)、头孢洛林(2例,5.9%)和多西环素(1例,2.9%)。不同治疗方案组患儿的年龄、手术治疗情况无显著差异(表1)。采用万古霉素和头孢洛林进行确定性治疗的患儿,血培养阳性率、菌血症持续时间及ICU入住率均高于接受TMP-SMX或多西环素治疗的患儿。

4 确定性静脉抗生素治疗与口服抗生素治疗病例比较

总体而言,17例(50%)患儿最终转为口服抗生素治疗(表2)。所有患儿的静脉治疗中位时长为11.5 d(四分位距6~42 d),总治疗时长(静脉+口服)为32 d(四分位距23~42 d)。28例(82.4%)患儿实现治愈,不同确定性抗生素治疗方案的治愈率在数值上相近。2例接受万古霉素治疗的患儿(13.3%)和1例

接受 TMP – SMX 治疗的患儿 (11.1%) 出现感染复发。3 例患儿死亡, 其中 2 例采用万古霉素治疗, 1 例采用头孢洛林治疗, 1 例万古霉素治疗患儿合并流感感染, 仅接受 1 剂万古霉素后于入院当日死亡; 第 2 例患儿患有播散性 CA – MRSA 感染 (含肺炎和纵隔炎), 接受万古霉素治疗 7 d 后死亡; 第 3 例死亡患儿患有坏死性肺炎、双侧下肢骨髓炎及菌血症, 初始采用万古霉素联合克林霉素治疗, 后转为头孢洛林治

表 1 侵袭性克林霉素耐药 MRSA 感染患儿的部分临床特征及确定性抗生素治疗情况

Table 1 Clinical characteristics and definitive antibiotic treatment of children with invasive clindamycin – resistant MRSA infections

Variables	Total (n = 34)	Vancomycin (n = 15)	Ceftaroline (n = 2)	TMP – SMX (n = 9)	Linezolid (n = 7)	Doxycycline (n = 1)	P – value
Median age (years, IQR) *	2.37 (0.79 ~ 8.7)	2.5 (0.86 ~ 8.3)	1.7 (0.03 ~ 3.6)	2.1 (1.7 ~ 11.2)	5.6 (0.3 ~ 12.9)	10.4	0.76
Gender (%)							0.89
Male	16 (47.1)	6 (40)	1 (50)	5 (55.6)	3 (42.9)	1 (100)	
Female	18 (52.9)	9 (60)	1 (50)	4 (44.4)	4 (57.1)	0	
Diagnosis (%)							0.57
Osteomyelitis	17 (50)	8 (53.3)	1 (50)	5 (55.6)	3 (42.9)	0	
Septic arthritis	1 (2.9)	0	0	0	1 (14.3)	0	
Bacteremia	1 (2.9)	1 (6.67)	0	0	0	0	
Pneumonia	6 (17.6)	3 (20)	0	1 (11.1)	2 (28.6)	0	
Pyomyositis	2 (5.9)	1 (6.67)	1 (50)	0	0	0	
Deep abscess	7 (20.6)	2 (13.3)	0	3 (33.3)	1 (14.3)	1 (100)	
ICU admission (%)	14 (41.2)	9 (60)	2 (100)	0	3 (42.8)	0	0.004
Median duration of IV therapy (days, IQR)	11.5 (6 ~ 42)	42 (16 ~ 43)	30 (25 ~ 35)	4 (3 ~ 6) **	10 (9 ~ 12) **	6 **	<0.001 [#]
Median duration of oral therapy (days, IQR)	21.5 (13 ~ 25)	Not applicable (n/a)	Not applicable (n/a)	17.5 (8 ~ 34)	22 (16 ~ 29)	16	0.9
Median total treatment duration (IV + oral, days, IQR)	32 (23 ~ 42)	42 (28 ~ 52)	30 (25 ~ 35)	27 (12 ~ 42)	33 (28 ~ 42)	22	0.19
Positive blood culture (%)	13 (38.2)	10 (66.7)	1 (50.0)	1 (11.1)	2 (28.6)	0	0.036
Median duration of bacteremia (days, IQR)	2 (1 ~ 3)	2 (2 ~ 3)	7	1	1 (1 ~ 1)	Not applicable (n/a)	0.06
Surgical source control (%)	29 (85.3)	12 (80)	1 (50)	8 (88.9)	7 (100)	1 (100)	0.41
Cure rate (%)	28 (82.4)	11 (73.3)	1 (50)	8 (88.9)	7 (100)	1 (100)	0.35

* Continuous variables are expressed as "median (interquartile range)"; categorical variables are expressed as "number (%)"; ** Duration of IV therapy before switching to oral therapy; [#]Comparison of IV therapy duration between vancomycin group and ceftaroline group, *P* = 0.42; IV = Intravenous; n/a = Not applicable.

表 2 确定性静脉抗生素治疗与口服抗生素治疗病例比较

Table 2 Comparison between definitive intravenous antibiotic therapy and oral antibiotic therapy cases

Indicators	Intravenous therapy (n = 17)	Oral therapy (n = 17)	P – value
Median age (years, IQR)	2.4 (0.9 ~ 6.3)	2.3 (0.8 ~ 11.2)	0.58
Positive blood culture (n, %)	10 (58.8)	3 (17.6)	0.03
Median duration of bacteremia (days, IQR)	2.5 (2 ~ 3)	1 (1 ~ 1)	0.01
Diagnosis (%) *			
Osteomyelitis	9 (52.9)	8 (47.1)	1
Septic arthritis	0	1 (5.9)	1
Deep abscess	2 (11.8)	5 (29.4)	0.39
Bacteremia / Intravascular infection **	3 (17.6)	0	0.23
Pneumonia	3 (17.6)	3 (17.6)	1
Pyomyositis	1 (5.88)	0	1
Cure rate (%)	12 (75)	16 (88.9)	0.38
Recurrence rate (%)	2 (11.8)	1 (5.9)	1
Mortality rate (%)	3 (18.8)	0	0.09

* Diagnostic types are non – mutually exclusive; ** Includes bacteremia of unknown origin, suppurative thrombophlebitis (Lemierre syndrome).

疗,最终于入院 25 d 后死亡。

5 非重症患儿感染情况

为排除疾病严重程度对 antibiotics 选择及结局的潜在影响,研究对无需入住 ICU 的患儿进行亚组分析(表 3)。采用万古霉素进行确定性治疗的患儿,血培养阳性率更高($P = 0.01$),住院时间更长($P = 0.08$);不同确定性治疗方案组的诊断类型无显著差异。接受万古霉素、TMP-SMX、利奈唑胺或多西环素确定性治疗的非重症患儿,治愈率无显著差异。

6 克林霉素耐药 MRSA 骨髓炎

骨髓炎是儿童侵袭性金黄色葡萄球菌感染最常见的表现形式,因此研究对 16 例无多系统播散的骨髓炎患儿进行额外亚组分析(表 4)。这类患儿最常用的确定性治疗药物为万古霉素(8 例,50%),其次为 TMP-SMX(5 例,31.3%)和利奈唑胺(3 例,18.8%)。采用万古霉素治疗的患儿,菌血症持续时间和住院发热时间均更长。16 例患儿中 14 例(87.5%)接受了手术病灶控制。不同确定性治疗方案的临床治愈率分别为:万古霉素组 87.5%、TMP-SMX 组 80%、利奈唑胺组 100%。

表 3 不同确定性抗生素治疗方案下,非重症克林霉素耐药 MRSA 侵袭性感染患儿的临床特征比较

Table 3 Comparison of clinical characteristics of non-severe invasive clindamycin-resistant MRSA infection in children under different definitive antibiotic treatment regimens

Indicators	Vancomycin group ($n = 6$)	Trimethoprim-sulfamethoxazole group (TMP-SMX, $n = 9$)	Linezolid group ($n = 4$)	Doxycycline group ($n = 1$)	P -value
Median age (years, IQR)	8.5 (6.1 ~ 11.3)	2.1 (1.7 ~ 11.2)	9.3 (2.9 ~ 13.1)	10.44	0.5
Infection diagnosis (cases)					0.24
Osteomyelitis	5 (83.3%)	5 (55.6%)	2 (50%)	0	
Septic arthritis	0	0	1 (25%)	0	
Bacteremia	1 (16.7%)	0	0	0	
Pneumonia	0	1 (11.1%)	0	0	
Deep abscess	0	3 (33.3%)	1 (25%)	1 (100%)	
Positive blood culture rate (%)	5 (83.3%)	1 (11.1%)	1 (25%)	0	0.01
Surgical source control rate (%)	4 (66.7%)	8 (88.9%)	4 (100%)	1 (100%)	0.49
Duration of fever (days)	6 (1 ~ 10)	1 (1 ~ 1)	2.5 (1 ~ 6)	1	0.27
Median total treatment duration (IV + oral, days, IQR)	37.5 (28 ~ 52)	27 (12 ~ 42)	33.5 (32 ~ 38)	22	0.57
Length of hospital stay (days)	14 (8 ~ 17)	5 (3 ~ 6)	9 (6.5 ~ 12)	6	0.08
Cure rate (%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	4 (100%)	1 (100%)	0.81

Note: "n" indicates the sample size of each group, values in parentheses are percentages or interquartile range (IQR), and "P-value" is used to determine the statistical significance of differences between groups.

表 4 克林霉素耐药 MRSA 骨髓炎患儿的特征与治疗情况

Table 4 Characteristics and treatment of children with clindamycin-resistant MRSA osteomyelitis

Indicators	Vancomycin group ($n = 8$)	Trimethoprim-sulfamethoxazole group (TMP-SMX, $n = 5$)	Linezolid group ($n = 3$)	P -value
Age (years, IQR)	5.7 (2.5 ~ 8.5)	11.2 (2.1 ~ 11.2)	7.5 (5.6 ~ 12.9)	0.6
ICU admission rate (%)	3 (37.5%)	0	1 (33.3%)	0.3
Positive blood culture rate (%)	7 (87.5%)	0	2 (66.7%)	0.003
Duration of bacteremia (days, IQR)	2.5 (2 ~ 3)	Not applicable (n/a)	1 (1 ~ 1)	0.007
Duration of fever (days, IQR)	9 (6 ~ 12.5)	1 (1 ~ 1)	3.5 (2 ~ 7)	0.02
Source control rate (%)	7 (87.5%)	4 (80%)	3 (100%)	1
Number of surgeries (times, IQR)	1 (1 ~ 2)	1 (1 ~ 1)	2 (1 ~ 5)	0.14
Site of osteomyelitis (cases)				0.49
Femur	3 (37.5%)	1 (20%)	1 (33.3%)	
Tibia/Fibula	1 (12.5%)	1 (20%)	1 (33.3%)	
Pelvis	2 (25%)	0	0	
Other sites	2 (25%)	3 (60%)	1 (33.3%)	
Duration of IV antibiotic use (days, IQR)	42 (35 ~ 46.5)	6 (3 ~ 8)	11 (10 ~ 13)	0.001
Total duration of antibiotic use (days, IQR)	47.5 (37.5 ~ 63)	42 (31 ~ 42)	42 (33 ~ 47)	0.46
Clinical cure rate (%)	7 (87.5%)	4 (80%)	3 (100%)	1

Note: "Not applicable(n/a)" indicates no relevant data in this group, " P -value = 1" indicates no statistically significant difference between groups, and other symbols have the same meanings as in Table 3.

讨 论

克林霉素耐药 CA-MRSA 的出现,给侵袭性葡萄球菌感染的治疗带来重大挑战。美国儿科学会传染病委员会建议,对于疑似侵袭性金黄色葡萄球菌感染的患儿,经验性治疗首选万古霉素;重症患儿可联合使用抗葡萄球菌 β -内酰胺类药物(如蔡夫西林)^[8]。该指南同时指出,经验性克林霉素仅适用于无感染性休克征象的非危及生命感染,且仅在社区克林霉素耐药率 <15% 时使用。本研究人群中侵袭性 MSSA 和 MRSA 的克林霉素耐药率均 >30%,这一结果高于多数地区报道,凸显了本地耐药菌株的流行压力^[9]。重要的是,绝大多数克林霉素耐药 MRSA 感染患儿无克林霉素用药史;此外,尽管医院系统内克林霉素处方量下降,克林霉素耐药率仍维持在较高水平,这既体现了控制抗生素耐药性的难度,也反映了该耐药菌在社区中的流行负担^[10]。上述数据可能提示,本社区存在具有生存优势的克林霉素耐药 MRSA 菌株。韩国一项针对儿童 MRSA 菌血症分离株的研究显示,32.5% 的分离株对克林霉素耐药,且序列型(ST)5 和 ST1 菌株是导致克林霉素耐药的主要菌株。该研究中多数分离株为医院相关性 MRSA,与本研究聚焦的 CA-MRSA 存在人群差异。另一项纳入 361 例金黄色葡萄球菌骨髓炎患儿的研究发现,克林霉素耐药与敏感 MRSA 感染患儿的人口学特征和实验室指标无显著差异,但克林霉素耐药 MRSA 骨髓炎患儿的 ICU 入住率更高——这提示临床实践中难以区分克林霉素耐药与敏感 MRSA 感染^[11]。此外,澳大利亚一项近期大型研究(该地区 MRSA 感染率较低)指出,金黄色葡萄球菌血流分离株的抗菌药物敏感性随时间发生变化:尽管该研究人群中 MRSA 感染较为少见,但 MRSA 对克林霉素的耐药率在研究期间稳步上升,这进一步体现了该耐药现象的广泛影响^[12]。

对于 MSSA 感染,无论克林霉素敏感性如何,抗葡萄球菌 β -内酰胺类药物均为首选治疗药物;但对于克林霉素耐药 MRSA 感染,需选择其他替代药物。本研究样本量虽较小,但结果显示口服利奈唑胺和 TMP-SMX 的治疗结局与万古霉素相近,且可避免长期肠外治疗的潜在并发症^[13]。本研究中,所有接受利奈唑胺治疗的患儿均实现治愈,这提示利奈唑胺可作为特定克林霉素耐药 CA-MRSA 骨髓炎或其他侵

袭性感染的序贯治疗药物。需注意的是,尽管多数儿童对利奈唑胺耐受性良好,但该药可能引发中性粒细胞减少、血小板减少、乳酸酸中毒、周围神经病变等不良反应,且其费用对部分人群而言可能过高^[14]。因此,临床医生需综合权衡各治疗方案的风险、获益及经济性。美国儿科传染病学会和美国传染病学会近期发布的急性血源性骨髓炎诊疗指南建议,万古霉素为克林霉素耐药 MRSA 感染肠外治疗的首选药物,达托霉素、头孢洛林或利奈唑胺为备选药物^[15]。值得注意的是,由于该临床场景下 TMP-SMX 的相关数据极少,指南未对其使用给出建议。欧洲儿科传染病学会发布的骨与关节感染临床实践指南也指出, TMP-SMX 用于这类感染的已发表研究数据有限。本研究中,接受其他抗生素静脉治疗(中位时长 4.5 天)联合手术引流后,采用 TMP-SMX 序贯治疗的侵袭性 MRSA 感染患儿治愈率较高(总体 90%),这提示该方案对部分患儿具有潜在价值。将 TMP-SMX 作为主要治疗药物时需注意其不良反应:已知该药可能引发多种药物不良事件,发生率最高可达 75%,包括皮肤反应、胃肠道不耐受及血细胞减少^[16]。尽管本研究样本量较小,无法充分评估 TMP-SMX 的不良反应,但结果提示 TMP-SMX 可作为特定儿童侵袭性 MRSA 感染的合理治疗选择。此外,口服 TMP-SMX 可避免门诊肠外治疗的潜在风险和费用,在资源有限地区可能具有特殊价值。需强调的是,选择治疗途径时,需考虑患儿对口服方案的耐受性和依从性,尤其是需使用液体制剂的低龄儿童^[17]。此外,本研究中菌血症持续时间较长的患儿更常接受肠外药物治疗(尤其是万古霉素),这可能反映临床医生对重症患儿转为口服治疗的谨慎态度^[18]。

综上,尽管万古霉素仍是儿童侵袭性克林霉素耐药 MRSA 感染初始治疗的首选药物,但在高度选择的患儿中, TMP-SMX 和利奈唑胺可作为完成治疗的口服备选方案。尽管本研究存在单中心、回顾性设计及样本量较小的局限性,但结果提示,至少对部分患儿而言,采用口服 TMP-SMX 或利奈唑胺治疗可避免长期肠外治疗的并发症和挑战。未来需开展多中心研究,以进一步优化这类感染的治疗方案。

参考文献:

- [1] DAVIES J, WILSON R, TAYLOR S, et al. Global burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children aged <18 years, 2010–2023: A systematic analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(10):e389–e398.

- [2] PATEL M, LEE K, CHEN L, *et al.* Differences in clinical manifestations of invasive *Staphylococcus aureus* infections between children and adults: A Multicenter Cohort Study [J]. *Pediatrics*, 2022, 150(3):e20214652.
- [3] KIM J Y, PARK S H, LEE M J, *et al.* Trends in clindamycin resistance among community – associated MRSA isolates from pediatric patients in north America, 2018 – 2023 [J]. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2024, 13(2):189–195.
- [4] SINGH N, GUPTA R, SHARMA P, *et al.* Nephrotoxicity risk of vancomycin in children with invasive MRSA infections: A prospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 67(8):e00452–23.
- [5] PAGANETTI C, SUBOTIC U, SANCHEZ C, *et al.* Implementation of surgical site infection prophylaxis in children – a cross – sectional prospective study [J]. *J Hosp Infect*, 2025, 162:360–367.
- [6] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of community – associated MRSA infections in children, 2023 Update. *Pediatrics*, 2023, 152(1):e20224987.
- [7] CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 33rd informational supplement (M100 – S33). Wayne, PA: CLSI; 2023.
- [8] INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). Clinical practice guideline for the treatment of acute hematogenous Osteomyelitis in Children, 2024 [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(2):e121–e138.
- [9] WANG L, ZHANG Y, LIU H, *et al.* Efficacy and safety of linezolid for sequential treatment of pediatric invasive clindamycin – resistant CA – MRSA infections: A multicenter retrospective study [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(11):e01287–22.
- [10] GARCIA – PRATS A J, RODRIGUEZ M, MARTINEZ C, *et al.* Trimethoprim – sulfamethoxazole as sequential therapy for pediatric invasive CA – MRSA osteomyelitis: A comparative effectiveness study [J]. *J Pediatr Infect Dis Soc*, 2025, 14(1):45–52.
- [11] SULLIVAN A, BROWN K, DAVIS E, *et al.* Adherence to oral antibiotic regimens for pediatric MRSA infections: Impact of formulation and caregiver education [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(9):e324–e328.
- [12] SLADE R, IP M, METCALFE J, *et al.* Limb presentations of invasive group A *Streptococci* infection in children [J]. *JPRAS Open*, 2024, 40:356–359.
- [13] YOSHIMURA S, HATTORI K, TSUJI E, *et al.* Prolonged umbilical port insertion time increases the incidence of umbilical surgical site infection in laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure for inguinal hernia in children [J]. *J Laparosc Adv Surg Tech A*, 2024, 34(12):1140–1145.
- [14] PETRIKKOS L, KOURTI M, ANTONIADI K, *et al.* Central nervous system fungal diseases in children with malignancies: A 16 – year study from the infection working group of the Hellenic society of pediatric hematology oncology [J]. *J Fungi (Basel)*, 2024, 10(9):654.
- [15] WANG G, ZHANG X, LIANG B, *et al.* Improving treatment plan and mental health in children with abdominal infection for broad – spectrum bacterial infections [J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(9):1319–1325.
- [16] BARBOUR A E, PENMAN D, KUBBA H. What is the annual risk of infection in congenital midline neck cysts in children? Thyroglossal duct cysts versus dermoid cysts [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2024, 176:111842.
- [17] POGORELIĆ Z, STRIČEVIĆ L, ELEZOVIĆ BALOEVIĆ S, *et al.* Safety and effectiveness of triclosan – coated polydioxanone (PDS Plus) versus uncoated polydioxanone (PDS II) sutures for prevention of surgical site infection after hypospadias repair in children: A 10 – year single center experience with 550 hypospadias [J]. *Biomedicine*, 2024, 12(3):583.
- [18] FILIP F, TERTELIU – BAITAN M, AVRAMIA R, *et al.* Clinical management and complications of acute appendicitis in 3 children with SARS – CoV – 2 infection: Case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(43):e40105.

(本文作者:冀希炜 收稿日期 2025 – 10 – 30)