

金黄色葡萄球菌致儿童急性血源性骨髓炎 首次术后细菌转阴的影响因素

丁仰坤,刘涛,刘宇,于嘉智,牟鹏飞

(山东大学附属儿童医院骨科创伤外科,山东 济南 250022)

摘要:目的 探讨骨开窗联合持续封闭负压引流治疗金黄色葡萄球菌所致儿童急性血源性骨髓炎(acute hematogenous osteomyelitis, AHO)首次手术治疗后细菌转阴的影响因素,为优化手术策略、减少手术次数提供科学依据。方法 回顾性分析2020年1月至2024年11月山东大学附属儿童医院收治的82例金黄色葡萄球菌所致的AHO患儿。所有患者均行开窗联合持续封闭式负压引流术,术中脓液细菌培养证实为金黄色葡萄球菌感染,经首次或多次手术后脓液细菌培养转为阴性。依据首次手术术后细菌是否转阴,将患儿分为转阴组($n=56$ 例)与未转阴组($n=26$ 例)。收集两组AHO患儿的资料,包括性别、年龄、发病时间、术前后是否反复发热、长短骨、是否合并关节炎、手术次数、脓液细菌培养结果、术前抗生素使用情况、入院时炎症指标(血常规、CRP、血沉等),术后5~7天复查的炎症指标(血常规、CRP、血沉等),随访时间以及术后有无慢性骨髓炎及病理性骨折等。采用单因素分析及二元Logistic回归分析筛选出AHO首次术后细菌转阴的独立危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估各独立危险因素对AHO首次术后细菌转阴的预测效能。结果 两组患儿在手术次数($P<0.001$)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)($P<0.001$)、术前CRP($P=0.004$)、术后中性粒细胞计数($P=0.044$)、术后CRP($P<0.001$)、术后反复发热($P=0.048$)、慢性骨髓炎($P=0.002$)等因素上差异有统计学意义。二元Logistic回归显示,术前CRP(OR=0.986,95%CI: 0.974~0.998, $P=0.023$)、术后CRP(OR=0.946,95%CI: 0.910~0.984, $P=0.006$)、MRSA(OR=0.067,95%CI: 0.015~0.307, $P<0.001$)是AHO首次手术术后细菌转阴的独立危险因素。ROC曲线显示术前、术后CRP预测AHO首次术后细菌转阴的最佳临界值分别为53.76 mg/L、9.25 mg/L,术前CRP联合术后CRP预测AHO首次手术术后细菌转阴的AUC达0.812($P<0.001$),预测效能显著高于单一指标。结论 大部分AHO患儿首次术后细菌转阴且临床症状明显改善、炎症指标快速下降、并发症较少。术前CRP ≥ 53.76 mg/L、术后CRP ≥ 9.25 mg/L及MRSA感染是影响儿童金黄色葡萄球菌AHO首次手术治疗后细菌培养转阴的独立危险因素。建议对于非MRSA感染,术后CRP ≤ 9.25 mg/L且术后无反复发热的低风险AHO患儿,可行单次手术,以减少患儿多次手术的痛苦。

关键词:骨髓炎;手术;儿童;金黄色葡萄球菌;细菌培养

中图分类号:R726.8

文献标志码:A

Influencing factors of bacterial culture negative after the first surgery of acute hematogenous osteomyelitis caused by *Staphylococcus aureus*

DING Yangkun, LIU Tao, LIU Yu, YU Jiazhi, MU Pengfei

(Department of Pediatric Orthopaedics, Children's Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250022, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of bacterial culture negative after the first surgery of acute hematogenous osteomyelitis (AHO) caused by *Staphylococcus aureus* and to provide scientific basis for optimizing surgical strategies and reducing surgical frequency. **Methods** A retrospective analysis was conducted on a cohort of 82

children with *Staphylococcus aureus* AHO who were admitted to Children's Hospital Affiliated to Shandong University between January 2020 and November 2024. All patients underwent a procedure known as "bone fenestration combined with negative pressure wound therapy". The bacterial culture of the pus obtained after the initial surgical procedure revealed the presence of *Staphylococcus aureus*. Following one or more surgical procedures, the bacterial culture yielded a negative result. The subjects were divided into two groups based on the result of the initial surgical procedure: a negative group ($n=56$) and a control group ($n=26$). A comprehensive clinical data were collected for two groups of AHO patients. The data include the following: gender, age, the time of onset, the present or absence of recurrent fever before and after surgery, long or short bones, combined arthritis, the number of surgeries, the results of bacterial culture, inflammatory markers (complete blood count, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate) at the time of admission and 5-7 days after surgery, and the present of chronic osteomyelitis and pathological fractures during the postoperative period. Univariate analysis and binary Logistic regression analysis were used to evaluate and determine independent risk factors for bacterial culture negatively following the initial AHO surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive efficacy of each independent risk factor for bacterial culture negative after the initial AHO surgery. **Results** There were significant differences between the two groups of children in terms of the number of surgeries ($P<0.001$), MRSA ($P<0.001$), preoperative CRP ($P=0.004$), postoperative neutrophil count ($P=0.044$), postoperative CRP ($P<0.001$), postoperative recurrent fever ($P=0.048$), and chronic osteomyelitis during follow-up ($P=0.002$), all of which were statistically significant. Binary Logistic regression revealed that preoperative CRP (OR=0.986, 95%CI: 0.974-0.998, $P=0.023$), postoperative CRP (OR=0.946, 95%CI: 0.910-0.984, $P=0.006$), and MRSA (95%CI: 0.015-0.307, $P<0.001$) were the independent risk factors. The ROC curve showed that cut-off values of preoperative and postoperative CRP were 53.76 mg/L and 9.25 mg/L, respectively. The analysis of the ROC curve indicated that the AUC of preoperative CRP combined with postoperative CRP was 0.812 ($P<0.001$), and the predictive value was found to be significantly higher than that of each individual variable. **Conclusion** The majority of bacterial culture negative children with AHO demonstrate significant clinical improvement following the initial surgical intervention, accompanied by a substantial decrease in inflammatory markers and a reduction in postoperative complications. Independent risk factors for a negative bacterial culture following the initial surgical treatment of AHO include preoperative CRP ≥ 53.76 mg/L, postoperative CRP ≥ 9.25 mg/L, and the presence of MRSA. For low-risk AHO patients with MSSA infections and postoperative CRP ≤ 9.25 mg/L without recurrent fever, a single surgery is recommended.

Key words: Osteomyelitis; Surgery; Children; *Staphylococcus aureus*; Bacterial culture

儿童急性血源性骨髓炎 (acute hematogenous osteomyelitis, AHO) 是一种在儿童期常见的骨骼系统感染性疾病, 主要发生于 5 岁以下的儿童^[1]。据统计, 每年每 10 万名儿童中约有 1.2 ~ 13 名患病^[1]。其中, 金黄色葡萄球菌是导致儿童 AHO 最常见的致病菌, 占有致病菌的 78.2%^[2]。若 AHO 感染未能得到有效控制, 可能会引发慢性骨髓炎、病理性骨折及关节畸形等严重并发症, 对儿童的骨骼发育和生活质量产生负面影响^[3]。

病原学转阴是评判骨感染是否得到有效控制的重要依据^[4-6]。然而, 传统手术 (如单纯钻孔或开窗引流) 治疗 AHO 通常在初次手术后即进行一期闭合, 术后难以对深层骨髓组织重复取样, 以确认细菌是否转阴^[7]。国内最新专家共识认为骨开窗联合持续负压封闭引流 (negative pressure wound therapy, NPWT) 治疗儿童 AHO 效果显著, 并在临

床中得到推广应用^[8-10]。此治疗方式通过保持创面开放并覆盖负压敷料, 使得术后能够在创面和骨髓腔进行多次组织取样, 为动态监测病原学状态提供了可能。但该方法多需要进行二次或多次手术, 增加了患者的痛苦和经济负担^[9-10]。因此, 如果能够了解首次手术后细菌转阴率及其相关影响因素, 通过这些因素早期识别首次术后转阴的 AHO 患儿, 实施精准分层次治疗, 可以减少 AHO 患儿因多次手术带来的痛苦。现阶段国内外尚未见有这方面的研究报道。

本研究回顾性分析了山东大学附属儿童医院 2020 年 1 月至 2024 年 11 月收治的 82 例经骨开窗联合 NPWT 技术治疗的金黄色葡萄球菌所致的 AHO 患儿相关资料, 旨在探讨影响首次手术治疗后细菌转阴率及相关风险因素, 为减少 AHO 手术次数提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象

选取2020年1月至2024年11月山东大学附属儿童医院收治的82例急性金黄色葡萄球菌AHO患儿为研究对象。依据首次手术术后骨髓脓液细菌培养是否转阴,分为转阴组($n=56$ 例)与未转阴组($n=26$ 例)。本研究已获得山东大学附属儿童医院伦理委员会的批准(伦理批号SDFE-IRB/T-2025060),患者及家属知情同意。

1.1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①年龄 ≤ 16 岁;②发病时间 ≤ 2 周;③首次发病;④临床病历、影像学检查、炎症指标、病原学检查、病理等资料完整;⑤术前给予抗生素治疗效果不佳;⑥根据临床表现、影像学检查、手术、病原学、病理学确诊为单骨AHO;⑦首次手术脓液细菌培养或增菌培养证实为金黄色葡萄球菌,无混合感染,经首次或多次手术后脓液细菌培养转为阴性达到临床治愈予以出院;⑧出院随访时间大于6个月。

排除标准:①合并其他部位感染或继发感染;②合并免疫功能低下疾病;③先天性心脏病;④资料不全。

1.2 方法

1.2.1 术前评估、手术过程及首次术后脓液取检过程

通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊为AHO,主要表现为骨髓水肿,骨膜下脓肿形成,邻近软组织及关节的炎症。术前予以抗感

染治疗,79例AHO患儿使用头孢唑啉等头孢类抗生素,3例为万古霉素。在抗生素治疗2~4d如未能显著改善症状或影像学检查提示存在脓肿或骨坏死时,考虑手术干预。

所有患儿均在全身麻醉下行骨开窗联合封闭式负压引流术。手术步骤如下:根据影像学诊断定位病变部位,逐层切开至骨膜后,剥离骨膜,用电钻在骨质上钻开多个小孔后切除部分骨质开窗,充分引流脓液,并用无菌注射器抽取少许脓液送细菌培养。切除的坏死骨组织及炎性肉芽组织一并送病理。碘伏、生理盐水反复交替冲洗后,将真空辅助闭合(vacuum assisted closure, VAC)敷料修剪成合适大小,填充于骨窗表面及皮下深层组织,膜封闭后,连接负压吸引装置,保持负压为75 mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。

所有患儿在术后5~7d行二次手术,全身麻醉下揭开敷料贴膜后并完整取出VAC敷料,此时可见骨开窗的髓腔内有血性液体溢出,在无菌条件下用注射器于髓腔内抽取部分血性液体送脓液细菌培养或增菌培养检查,即为首次手术后的脓液细菌培养。取样过程见图1。

1.2.2 观察指标及评估方法

资料包括患儿的性别、年龄、发病时间、首次术前术后是否反复发热、长短骨、是否合并关节炎、手术次数、脓液培养结果、术前抗生素使用情况、入院时(即术前)炎症指标包括血常规、C-反应蛋白(C-Reactive protein, CRP)、血沉等、术后5~7d(二次手术前)复查炎症指标(血常规、CRP、血沉等)、随访时间,出院随访观察有无慢性骨髓炎及病理性骨折等。

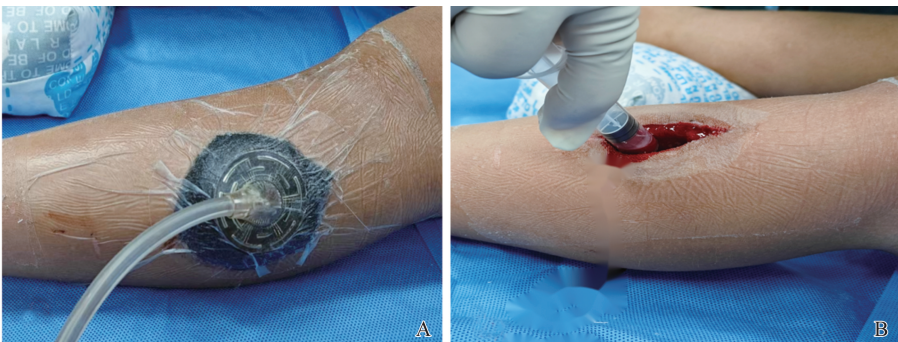


图1 AHO首次手术后的脓液细菌培养取样过程。

A:左侧腓骨AHO术后VAC敷料覆盖;B:首次术后1周全麻下取出VAC敷料,无菌注射器抽取脓液送检。

Figure 1 The process of sampling pus for bacterial culture after the first surgery of AHO

A: The left fibula was covered with VAC auxiliary materials after AHO surgery; B: VAC auxiliary materials were removed after the first postoperative 1 week under general anesthesia; The pus was extracted with a sterile syringe and sent for examination.

发热的定义是指腋下体温 ≥ 37.5 ℃,术后反复发热定义为术后发热次数 ≥ 3 次。首次手术细菌转阴的标准为:对于接受过两次以上手术的患儿,首次

术后1周脓液细菌培养结果为阴性,并且需至少有1次间隔1周的脓液细菌培养结果也为阴性;仅接受过2次手术的患儿则要求首次术后1周的脓液细

菌培养为阴性,并且在第二次手术后切口无感染,同时 AHO 未出现复发。慢性骨髓炎定义为病程持续时间超过 3 个月,表现为迁延不愈,临床及影像学上可见死骨形成或者在初次感染部位经过数周至数月的治疗之后再次发生感染^[1,8]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件。采用 Shapiro-Wilk 法对数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数及四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $n/(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用二元 logistic 回归筛选 AHO 首次术后细菌转阴的独立危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估相关独立危险因素对 AHO 首次术后细菌转阴的预测效能。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 转阴组与未转阴组的临床资料比较

纳入的 82 例 AHO 病例中,男 49 例、女 33 例;中位年龄为 6.0 岁(2.0,9.0);AHO 发病中位时间为 7.0 d(4,9)。感染部位包括胫骨 32 例(39.0%)、股骨 20 例(24.4%)、指骨 9 例(11.0%)、肱骨 5 例(6.1%)、跟骨 3 例(3.7%)等。如表 1 所示,比较转阴组与未转阴组的患儿的临床特征,两组的手术次数($P<0.001$)、细菌培养是否为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)($P<0.001$)、术前 CRP(即入院时 CRP)($P=0.004$)、术后 5~7 d 中性粒细胞计数($P=0.044$)、术后 5~7 d CRP($P<0.001$)、术后反复发热($P=0.048$)、慢性骨髓炎($P=0.002$)等因素差异有统计学意义。

表 1 转阴组与未转阴组的临床特征比较
Table 1 Comparison of general clinical data between two groups of AHO patients

变量	转阴组($n=56$)	未转阴组($n=26$)	χ^2/Z	P
性别/(男/女) ^a	35/21	14/12	0.546	0.460
年龄/岁	6.00(2.00,9.00)	6.00(2.00,9.00)	0.175	0.861
病史/d	6(4.00,8.50)	7(4.00,9.00)	-0.299	0.765
长骨/ $n(\%)$ ^a	41(73.21)	20(76.92)	0.127	0.722
合并关节炎 ^a	15(26.79)	10(38.46)	1.128	0.288
手术次数	3.00(2.00,3.00)	3.00(3.00,4.00)	-3.939	<0.001
随访时间/月	9(7.00,14.50)	12(8.00,16.00)	-1.338	0.181
术前反复发热/ $n(\%)$	49(87.50)	22(84.62)	0.126	0.723
MRSA/ $n(\%)$	8(14.28)	15(57.69)	16.380	<0.001
术前(即入院时)炎症指标				
白细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	13.58(10.18,16.22)	14.69(10.07,17.47)	-0.598	0.550
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	9.51(5.61,12.87)	9.41(6.89,12.54)	-0.244	0.807
CRP/(mg/L)	51.26(27.13,77.90)	89.18(54.94,156.67)	-2.865	0.004
血沉/(mm/h)	55.50(40.50,70.50)	53.50(41.00,71.00)	-0.050	0.960
术前抗生素/ $n(\%)$ ^b			—	0.548
万古霉素	3(5.36)	0(0)		
头孢类抗生素	53(94.64)	26(100)		
术后炎症指标				
白细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	9.30(7.40,10.09)	10.21(7.73,15.28)	-1.654	0.098
中性粒细胞计数/ $(\times 10^9/L)$	4.51(3.28,6.08)	5.63(4.53,9.39)	-2.013	0.044
CRP/(mg/L)	4.56(0.50,7.33)	29.20(6.56,51.00)	-3.956	<0.001
血沉/(mm/h)	37.00(20.00,58.00)	48.00(32.00,68.00)	-1.735	0.083
术后反复发热/ $n(\%)$ ^a	7(12.50)	8(30.76)	3.917	0.048
出院随访				
慢性骨髓炎/ $n(\%)$ ^b	0(0.00)	5(19.23)	—	0.002
病理性骨折/ $n(\%)$	1(1.79)	1(3.85)	0.313	0.576

注:^a表示数据以 n 或 $n(\%)$ 形式表示,对应统计量值为 χ^2 值;^b表示统计方法为 Fisher 精确概率法;其余变量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示,对应统计量值为 Z 值。

2.2 AHO 首次手术后细菌培养转阴的独立危险因素分析

以 AHO 首次术后细菌是否转阴为因变量,将临床特征分析中 $P < 0.05$ 的因素(手术次数、随访指

标除外)进一步二项 logistic 回归分析(表 2),结果显示术前 CRP ($P = 0.023$)、术后 CRP ($P = 0.006$)、MRSA ($P < 0.001$) 感染是影响 AHO 转阴的独立危险因素。

表 2 AHO 首次术后细菌转阴的二元 logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of pathogen negative after the first AHO surgery

因素	β	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
术后 CRP	-0.055	7.567	0.006	0.946 (0.910~0.984)
术后反复发热	-0.690	0.705	0.401	0.502 (0.100~2.510)
MRSA	-2.699	12.136	<0.001	0.067 (0.015~0.307)
术前 CRP	-0.014	5.174	0.023	0.986 (0.974~0.998)
术前中性粒细胞计数	-0.131	1.171	0.279	0.877 (0.692~1.112)

2.3 术前 CRP、术后 CRP 及两者联合对 AHO 首次术后细菌转阴的预测效能

绘制患儿术前 CRP、术后 CRP 对 AHO 首次术后细菌转阴的 ROC 曲线。结果显示,术前 CRP、术后 CRP 预测的 AUC 值分别为 0.772 (95% CI: 0.666 ~ 0.857, $P < 0.001$)、0.704 (95% CI: 0.593 ~ 0.799, $P = 0.002$)。其中,根据约登指数最大原则,术后 CRP 预测 AHO 首次术后细菌转阴的最佳临界值为 9.25 mg/L,此时其灵敏度为 83.9%,特异度为 69.2%。术前 CRP 预测 AHO 首次术后细菌转阴的最佳临界值为 53.76 mg/L,此时其灵敏度为 55.36%,特异度为 80.77%。术前 CRP 联合术后 CRP 预测的 AUC 值为 0.812,灵敏度为 92.86%,特异度为 65.38%, $P < 0.001$ 。见图 2。

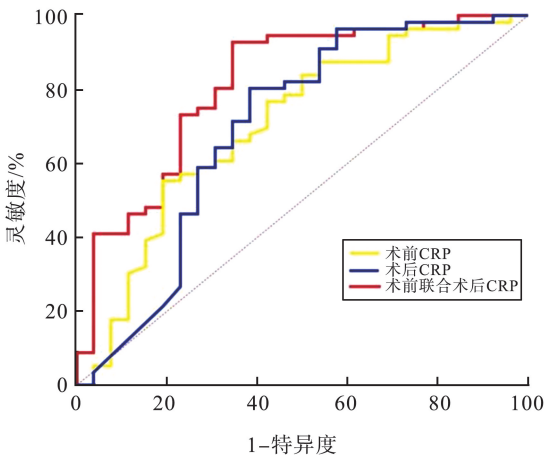


图 2 ROC 曲线分析术前 CRP、术后 CRP 及两者联合对 AHO 首次术后细菌转阴的预测效能

Figure 2 Predictive value of preoperative CRP, postoperative CRP, and their combination for pathogen negative after the First AHO Surgery

3 讨论

既往研究表明,NPWT 技术能有效改善急慢性

骨髓炎患者的愈合状况^[4-5,9,11-12]。本研究通过回顾 82 例骨开窗联合 NPWT 治疗 AHO 的资料,仅有 5 例发展为慢性骨髓炎,总体治愈效果显著,支持前期文献的结论。本研究还发现骨开窗联合 NPWT 治疗儿童 AHO 首次术后细菌转阴率为 68.3%,与未转阴组相比,转阴组术后发热等临床症状显著改善,CRP 等炎症指标明显下降,且后期发生慢性骨髓炎及病理性骨折等并发症的概率明显降低,说明首次术后细菌转阴情况可以反映 AHO 的治疗效果及其后期并发症。原因可能在于转阴组 AHO 经开窗彻底清创引流后,清除了病灶中大部分致病细菌,再辅以敏感的抗生素治疗,在早期已有效控制了细菌感染的进展,最终获得良好临床疗效。因此对首次手术细菌转阴的 AHO 患儿可以选择单次手术。研究同时发现 MRSA 感染、术前 CRP ≥ 53.76 mg/L 及术后 5~7 d CRP ≥ 9.25 mg/L 是首次术后细菌培养转阴的独立危险因素,为临床早期(二次手术前)识别低风险患儿,减少手术次数提供了重要循证依据。

引起儿童 AHO 的金黄色葡萄球菌主要有甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive staphylococcus aureus, MSSA)与 MRSA。其中 MRSA 约占 27%~41.7%^[13-14];与 MSSA 所致 AHO 相比,MRSA 感染的治疗周期更长、手术次数更多、并发症(如慢性骨髓炎等)发生的风险更高^[15-17]。本研究中,MRSA 感染患儿约占 28%,与既往研究报道类似。进一步研究发现,MRSA 是阻碍首次术后细菌转阴的独立危险因素。造成这一现象可能与以下几个方面有关:①MRSA 感染常伴随生物膜形成,其分泌的多糖胞外基质可降低抗生素渗透,并抑制中性粒细胞的趋化作用,介导形成多房性脓肿及髓腔坏死灶,使得一次手术清创难以彻底清创^[18];②MRSA 能够通过产生杀白细胞素破坏宿主免疫细胞,如吞噬细胞,这使机体免疫能力显著减弱,从而增加了 AHO 治疗的难度^[19];③MRSA 表现出较

高耐药性的原因在于其携带 *mecA* 基因,该基因编码 PBP2a 蛋白,可抵抗 β -内酰胺类抗生素结合,因此常规经验性使用头孢类药物时易出现治疗失败^[20]。国内外指南指出:所有年龄段 AHO 患儿伴有脓毒症且当地社区耐 MRSA 分离率 $\geq 10\%$,推荐三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶)联合万古霉素^[1,8]。而本研究中的病例,对 MRSA 的治疗,在脓液细菌培养结果之前,大部分(79例)患儿单纯应用头孢类抗生素,这可能进一步影响了细菌转阴。

CRP 是一种非特异性的急性期炎症反应物,通过监测 CRP 水平可以评估感染程度及治疗效果。既往研究表明,大多数 AHO 患儿都会出现 CRP 增高,且 CRP 水平与 AHO 感染严重程度相关^[1]。本研究显示,入院时 CRP ≥ 53.76 mg/L 是影响 AHO 首次术后细菌转阴的危险因素。一方面原因,CRP 升高反映了 AHO 病情的复杂性,相关临床实践指南指出复杂型 AHO 需要多次手术控制感染^[1]。多项研究认为,当 AHO 合并出现菌血症、骨膜下脓肿和深静脉血栓形成等复杂病变时,CRP 值明显增高^[1,21-23]。Zhao 等^[24]研究发现,复杂组 AHO 入院时 CRP(中位数为 106 mg/L)明显高于单纯性 AHO(中位数 46 mg/L);若经抗生素治疗 3 d 后,CRP >100 mg/L 提示复杂性 AHO 可能性更大,Hartman 等^[25]的研究结果也显示出类似趋势;另一方面原因 CRP 与 MRSA 感染有较强的相关性。Hoyer 等学者的研究认为 AHO 入院时 CRP ≥ 70 mg/L,提示 MRSA 感染的可能性较大^[13]。Wang 等^[18]在新入院的 AHO 儿童中,也发现 CRP 水平超过 73.23 mg/L 发生 MRSA 感染的可能性很高。本研究显示,未转阴组入院 CRP 显著高于转阴组,提示未转阴组病变复杂、合并 MRSA 等可能性更大,仅依靠单次清创手术无法彻底清除细菌病灶,从而导致细菌未能达到转阴状态。

术后 CRP 的变化能够反映细菌转阴的情况。陈宇等人对糖尿病足感染创面治疗研究显示当创面细菌培养转阴时,CRP 恢复至正常水平^[6]。Chang 等^[5]对开放性胫骨骨折继发慢性骨髓炎治疗的研究发现细菌转阴时 CRP 显著降低。Hunter 等^[23]的研究表明,如果 AHO 患者治疗后 4~5 d 内 CRP 下降超过 50%,则提示感染得到了较好的控制。本研究选择首次术后 5~7 d 作为观察时间点,结果发现 AHO 转阴组术后 CRP 下降幅度明显超过 50%。这表明转阴组细菌感染已得到有效控制,与前期研究结果相符。反之,当术后 CRP 持续升高时,机体仍

处于高炎症反应状态,提示术后细菌清除效果不佳。推测可能与以下因素有关:①金黄色葡萄球菌具有在骨骼内侵入、定植和生长的独特能力,包括生物膜的形成、骨细胞陷窝-小管网络(osteocyte lacuno-canalicular network, OLCN)侵袭以及胞内感染等,导致细菌在骨内残留^[26]。骨开窗清创引流很难将其清除彻底。另外,这些因素还会阻碍抗生素的渗透和免疫细胞的浸润,也不利于细菌的有效清除;②AHO 局部缺氧(骨组织血运差)、氧化应激反应等机制共同形成了免疫抑制微环境,抑制了机体对细菌的免疫清除功能^[27-28]。尽管本研究发现术后高水平 CRP 是影响 AHO 首次术后转阴的危险因素,但仍需结合发热等临床症状进行综合评估。国内外研究指出,若患者在接受治疗之后持续发热,应重新评估其感染控制情况^[1,8]。本研究亦发现未转阴组术后反复发热患儿数量明显高于转阴组,这一结果支持了上述观点;③既往研究还表明,肥胖、免疫状态及合并基础疾病等因素对 CRP 水平也有显著影响^[29-31]。因此,综合考虑这些因素在临床评估中尤为重要。未来的研究可以进一步探讨如何结合患者的具体情况,优化 CRP 监测与干预策略,从而提高 AHO 患者的整体治疗效果。

目前国内外研究多聚焦于 AHO 整体治愈率或并发症^[32-35],而对儿童 AHO 个体化精准治疗的相关研究则相对较少。因此,基于本研究结果,建立风险分层的精准化手术方案具有重要的临床指导意义,建议对于非 MRSA 感染患儿,如果骨开窗联合 NPWT 术后 5~7 d CRP 水平 ≤ 9.25 mg/L 且无反复发热,则可考虑单次手术,并进行术后炎症指标的动态监测,以避免过度医疗。而对于 MRSA 感染或非 MRSA 感染入院时 CRP ≥ 53.76 mg/L 且首次术后 5~7 d CRP >9.25 mg/L、反复发热的高风险 AHO 患儿,则需要二次手术或采取骨髓腔内植入载万古霉素骨水泥等其他手术方式治疗^[36],术后动态监测炎症指标。

本研究尚存在不足之处:①样本量少、单中心偏倚,入院前使用的抗生素信息不明确,可能有选择偏倚;②纳入指标覆盖不足,例如影像学组学、高倍镜单个视野下中性粒细胞计数^[12]等相关指标;③由于标本采集不当、保存与运输不当、培养条件不适等因素,可能会导致细菌培养的假阴性;④随访时间短,缺乏远期并发症(如骨骺早闭、肢体短缩)的相关性分析。

综上所述,本研究发现入院时 CRP ≥ 53.76 mg/L、术后 5~7 d CRP ≥ 9.25 mg/L 及 MRSA 感染是儿童

金黄色葡萄球菌 AHO 首次手术治疗后细菌转阴的独立危险因素。建议对于非 MRSA 感染,首次术后 5~7 d CRP ≤ 9.25 mg/L 术后无反复发热的低风险 AHO 患儿,可行单次手术,减少患儿手术次数和不必要的痛苦。未来可开展多中心前瞻性队列研究,并整合影像学组学及人工智能算法,构建动态预测模型。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Zhang XQ, Pei YT, Zhao YL. Acute hematogenous osteomyelitis in pediatric patients[J]. *Pediatr Ann*, 2024, 53(10): e392-e395.
- [3] Sarmiento Clemente A, McNeil JC, Hultén KG, et al. Assessing risk for complications in acute hematogenous osteomyelitis in children: validation of 2 predictive scores[J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2023, 12(12): 610-617.
- [4] Fang B, Wang YS, Li W, et al. Value of negative pressure sealing drainage on wound healing of Gustilo IIIB and IIIC open fractures[J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(20): 4199-4205.
- [5] Chang S, Wang Y, Zhang ZS. Impact of VSD therapy on surgical outcomes, inflammatory markers, and functional rehabilitation in patients with secondary bone infection following tibial fracture surgery[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 14: 1508424. doi: 10.3389/fcimb.2024.1508424
- [6] 陈宇, 李亚星, 刘熹, 等. NPWT 联合灌洗系统治疗 Wagner 3~5 级糖尿病足合并感染的临床疗效对比分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(6): 981-987.
CHEN Yu, LI Yaxing, LIU Xi, et al. Comparative analysis of clinical efficacy of negative pressure wound therapy plus lavage system in the treatment of Wagner grade 3-5 diabetic foot ulcers combined with infection[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2022, 53(6): 981-987.
- [7] Upasani VV, Burns JD, Bastrom TP, et al. Practice variation in the surgical management of children with acute hematogenous osteomyelitis[J]. *J Pediatr Orthop*, 2022, 42(5): e520-e525.
- [8] 中华医学会儿科学分会感染学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 刘钢, 等. 儿童急性血源性骨髓炎治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(8): 745-750.
- [9] 宋宝健, 王强, 冯伟, 等. 持续冲洗结合负压封闭引流治疗儿童急性血源性骨髓炎[J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(3): 238-241.
SONG Baojian, WANG Qiang, FENG Wei, et al. Efficacy of continuous Douche plus vacuum sealing drainage for pediatric acute hematogenous osteomyelitis[J]. *Journal of Clinical Pediatric Surgery*, 2017, 16(3): 238-241.
- [10] 余珍珠, 秦攀, 冯娟娟, 等. 超声波与冲击波联合负压封闭引流术对儿童血源性骨髓炎炎症的作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(4): 752-754.
YU Zhenzhu, QIN Pan, FENG Juanjuan, et al. Effect of ultrasound and shock wave combined with negative pressure closed drainage on inflammation of hematogenous osteomyelitis in children[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2021, 38(4): 752-754.
- [11] Lin ZY, Zhang XL, Chen YJ, et al. Negative pressure wound therapy for flap closed-incisions after 3D-printed prosthesis implantation in patients with chronic osteomyelitis with soft tissue defects[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 827. doi: 10.1186/s12891-023-06970-1
- [12] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中华医学会创伤学分会, 等. 中国-中亚五国骨折相关感染诊断与治疗指南(2024)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2024, 26(1): 6-15.
- [13] Hoyer EA, Joseph M, Kaplan SL, et al. Predictive factors to guide empiric antimicrobial therapy of acute hematogenous osteomyelitis in children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(6): 449-455.
- [14] Pimentel de Araujo F, Monaco M, Del Grosso M, et al. *Staphylococcus aureus* clones causing osteomyelitis: a literature review (2000-2020)[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 26: 29-36.
- [15] Wen YW, Wang CH, Jia HT, et al. Comparison of diagnosis and treatment of MSSA and MRSA osteomyelitis in children: a case-control study of 64 patients[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 197. doi: 10.1186/s13018-023-03670-3
- [16] Jemaa MB, Trigui M, Zribi W, et al. Acute osteomyelitis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children: about 15 cases[J]. *Pan Afr Med J*, 2021, 39: 84. doi: 10.11604/pamj.2021.39.84.12560
- [17] Wu H, Jia C, Wang X, Shen J, et al. The impact of methicillin resistance on clinical outcome among patients with *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: a retrospective cohort study of 482 cases[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7990. doi: 10.1038/s41598-023-35111-w
- [18] Wang K, Wang C, Zhu H, et al. Predictors of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children

- with acute osteomyelitis [J]. *Ital J Pediatr*, 2024, 50(1): 212. doi: 10.1186/s13052-024-01780-0
- [19] Jin Y, Zhou WX, Ge Q, et al. Epidemiology and clinical features of skin and soft tissue infections caused by PVL-Positive and PVL-Negative methicillin-resistant staphylococcus aureus isolates in inpatients in China: a single-center retrospective 7-year study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2316809. doi: 10.1080/22221751.2024.2316809
- [20] Tasneem U, Mehmood K, Majid M, et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus; a brief review of virulence and resistance [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(3): 509-515.
- [21] Zhao C, Guan Z, Jiang Q, et al. Predictive value of PAR and PNI for the acute complicated course of pediatric acute hematogenous osteomyelitis [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2024, 100(5): 533-538.
- [22] Hou BQ, Chandrashekar AS, Jamal NH, et al. Admission Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Superior to WBC Count at Predicting the Presence and Severity of Pediatric Musculoskeletal Infection [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2025, 107(8): 868-877.
- [23] Hunter S, Baker JF. Early CRP trends in childhood osteomyelitis predict complicated disease [J]. *J Pediatr Orthop*, 2023, 43(1): e74-e79.
- [24] Zhao CC, Jiang QZ, Wu WQ, et al. Developing a nomogram for predicting acute complicated course in pediatric acute hematogenous osteomyelitis [J]. *Ital J Pediatr*, 2024, 50(1): 130. doi: 10.1186/s13052-024-01703-z
- [25] Hartman NR, Gerard JM, Puryear A, et al. Clinical characteristics of acute hematogenous osteomyelitis with and without subperiosteal abscesses in the acute care setting [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2022, 38(4): e1224-e1228.
- [26] Masters EA, Ricciardi BF, Bentley KLM, et al. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(7): 385-400.
- [27] Cao Y, Chen F, Zhu SY, et al. Staphylococcus aureus infection initiates hypoxia-mediated STIP1 homology and U-box containing protein 1 upregulation to trigger osteomyelitis [J]. *Toxicon*, 2024, 248: 108049. doi: 10.1016/j.toxicon.2024.108049
- [28] Massaccesi L, Galliera E, Pellegrini A, et al. Osteomyelitis, oxidative stress and related biomarkers [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1061. doi: 10.3390/antiox11061061
- [29] Beyhoff N, Cao D, Mehran R, et al. Prognostic impact of high-sensitivity C-reactive protein in patients undergoing percutaneous coronary intervention according to BMI [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(24): 2882-2892.
- [30] Derendinger B, Mochizuki TK, Marcelo D, et al. C-reactive protein-based screening of people with tuberculosis symptoms; a diagnostic accuracy study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2025, 211(3): 499-506.
- [31] Wang MY, Guo HD, Peng HX, et al. Sleep risk factors modify the association between C-reactive protein and type 2 diabetes: a prospective cohort study [J]. *Sleep Med*, 2024, 124: 674-680.
- [32] Alhinaï Z, Elahi M, Park S, et al. Prediction of adverse outcomes in pediatric acute hematogenous osteomyelitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(9): e454-e464.
- [33] McNeil JC. Acute hematogenous osteomyelitis in children: clinical presentation and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 4459-4473.
- [34] Searns JB, Hall M, Birkholz M, et al. Outcomes of early surgical procedures for children with acute hematogenous osteomyelitis [J]. *Pediatrics*, 2024, 154(1): e2023065397. doi: 10.1542/peds.2023-065397
- [35] 常玥, 陈天明, 郭凌云, 等. 儿童急性血源性骨髓炎临床特征及不良预后因素分析 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(8): 756-761.
CHANG Yue, CHEN Tianming, GUO Lingyun, et al. Analysis of clinical features and poor prognostic factors of acute hematogenous osteomyelitis in children [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2022, 60(8): 756-761.
- [36] Wang B, Cheng W, Liu FN, et al. Efficacy and safety of vancomycin-loaded calcium sulfate versus conventional surgical debridement for pediatric acute osteomyelitis: a retrospective study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 1124. doi: 10.1186/s12891-022-06105-y

(编辑:李伟)