

· 论著 ·

巴斯德菌致骨髓炎的文献分析

梁 瑶¹ 李吉博² 蓝 健^{2,*}

1. 中国科学院大学深圳医院药剂科 (广东 深圳 518106)

2. 中国科学院大学深圳医院重症医学科 (广东 深圳 518106)

【摘要】目的 对巴斯德菌骨髓炎的临床特点进行分析, 为该疾病的诊治提供参考。**方法** 检索国内外巴斯德菌属引起骨髓炎的病例报道, 提取文献中的病例资料如性别、年龄、既往史、动物接触史、合并感染、标本来源、感染途径、抗生素治疗方案与转归等进行分析, 总结其临床特点并提出治疗建议。**结果** 共22例患者纳入分析, 均为国外文献报道, 男性13例, 女性9例, 年龄以41-65岁居多(9例, 40.9%)。13例有猫狗直接接触史, 组织标本留取最多(13例, 59.1%); 多杀巴斯德菌是分离率最高的菌种(17例, 77.3%); 累及四肢骨最常见(12例, 54.5%); 通过细菌直接接种和邻近部位感染是巴斯德菌骨髓炎最常见的感染途径; 目标治疗方案中青霉素类使用最多, 其次为头孢类和喹诺酮类药物, 疗程4周到6个月不等。17例患者好转, 4例患者转归未提及, 1例患者死亡。**结论** 对于有猫狗等动物抓咬史的骨髓炎患者, 要注意巴斯德菌感染可能。抗生素治疗方案可选择青霉素类、头孢类、氟喹诺酮类等, 巴斯德菌骨髓炎预后一般较好。

【关键词】巴斯德菌属; 骨髓炎; 文献分析

【中图分类号】R378.6

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.027

Literature Review of Pasteurella Osteomyelitis

LIANG Yao¹, LI Ji-bo², LAN Jian^{2,*}

1. Department of Pharmacy, University of Chinese Academy of Sciences Shenzhen Hospital, Shenzhen 518106, Guangdong Province, China

2. Department of Intensive Care Unit, University of Chinese Academy of Sciences Shenzhen Hospital, Shenzhen 518106, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of Pasteur osteomyelitis and to provide reference for the diagnosis and treatment of the disease.

Methods By searching domestic and foreign literature about Pasteur bacterial osteomyelitis cases, gender, age, past medical history and animal contact, merge infection, specimen source, infection, antibiotic treatment, and outcome were analyzed, and summarize the clinical characteristics and treatment recommendations. **Results** A total of 22 patients were included in the analysis, including 13 males and 9 females. All patients were reported in foreign literature. Most of the patients were 41-65 years old (9 cases, 40.9%). 13 patients had a history of direct contact with dogs and cats. Tissue samples were collected most (13 cases, 59.1%). Pasteurella multocida was the most isolated strain (17 cases, 77.3%). The involvement of limb bones was the most common (12 cases, 54.5%); Direct inoculation and adjacent site infection are the most common routes of Pasteur osteomyelitis. In the target treatment regimen, penicillin was used most, followed by cephalosporins and quinolones. The course of treatment ranged from 4 weeks to 6 months. One patient died, the outcome of 4 patients was not mentioned, and the rest improved. **Conclusion** We should pay attention to the possibility of pasteurella infection in osteomyelitis patients with a history of scratches and bites from cats and dogs. Penicillin, cephalosporins, and fluoroquinolones can be selected as antibiotic treatment, pasteur osteomyelitis generally has a good prognosis.

Keywords: Pasteurella; Osteomyelitis; Literature Review

巴斯德菌是一种动物致病性需氧革兰氏阴性小杆菌, 常寄生于猫、狗、家禽等动物体内, 较少引起人类致病^[1]。巴斯德菌属下有多个亚种, 其中多杀巴斯德、产气巴斯德、犬巴斯德、咬伤巴斯德感染报道较多, 可引起人类多种部位感染如肺部、血流、伤口感染等^[2-3]。巴斯德菌致骨髓炎较为少见, 多为个案报道, 其致病特点与预后缺乏系统性分析。本文通过文献检索国内外发表的相关文献, 对其进行分析, 探索巴斯德菌所致的骨髓炎的病例特点, 为临床诊治此类疾病提供参考。

1 资料与方法

利用计算机在中国知网、万方医学网以及Pubmed上检索自建库以来至2021年12月所公开发表的巴斯德菌致骨髓炎的文献。纳入标准: 检索词为“巴斯德菌”“骨髓炎”“Pasteurella”“Osteomyelitis”, 文献类型为个案报道, 限定语种为中英文。排除标准: 论著、综述、资料不完整、重复发表的文献。提取纳入文献中的病例资料连同本例个案报道, 提取信息包括年龄、性别、既往史、临床症状、动物接触史、骨髓炎病灶、合并感染、标本来源、经验与目标治疗抗生素、是否手术、疗程、转归等, 使用EXCEL进行统计分析。

2 结果

检索到符合标准的文献共有21篇, 均为英文文献, 发表年代从1974年至2020年, 涉及患者22例, 结果如下。

2.1 年龄与性别 22例患者中, 男性13例, 女性9例, 男女构成比例分别为59.09%与40.91%。年龄最小的患者为20天, 最大的患者为83岁, 各年龄段分布见表1。

2.2 接触史与合并感染 22例患者中, 2例否认接触猫、狗等动物外, 其他病例均报告有动物接触史。其中, 居住环境中养猫、养狗但无肢体接触者7例; 其余13例(60.87%)均有猫舔舐、抓伤或咬伤以及狗咬伤。仅有3例为单纯的骨髓炎, 其余19例合并其他部位感染, 有合并单一部位感染, 也有合并多部位感染的。合并感染中最常见的为皮肤软组织感染, 其次为骨和关节炎, 见表2。

2.3 基础疾病 存在基础疾病可能会损伤宿主的免疫功能从而增加感染风险, 22例巴斯德菌感染患者中, 有4例合并糖尿病, 合并骨折/外伤2例, 合并白血病、肝硬化、鼻窦炎、类风湿关节炎各1例, 其余12例病例未报告或无基础疾病。

表1 患者的年龄与性别分布

年龄(岁)	性别(例)		总例数	构成比(%)
	男性	女性		
<18	2	4	6	27.27
18-40	1	2	3	13.64
41-65	7	2	9	40.91
>65	3	1	4	18.18
合计	13	9	22	100

【第一作者】梁 瑶, 女, 主管药师, 主要研究方向: 临床药学。E-mail: 547334393@qq.com

【通讯作者】蓝 健, 男, 主治医师, 主要研究方向: 重症医学。E-mail: 2470672506@qq.com

2.4 感染途径、细菌种类与标本来源 22例骨髓炎患者中,通过直接接种感染者4例、通过邻近部位感染者7例、通过血液播散感染者8例,余下3例患者感染途径不明。引起骨髓炎的巴斯德菌属中,占比最多的为多杀巴斯德,达77.27%,其次为犬巴斯德,占比13.64%,产气巴斯德和侵肺巴斯德各占4.55%。确诊患者中,有单一标本培养阳性,也有多份标本培养阳性,标本来源依次为组织标本13例(骨片、骨抽吸物、骨附着软组织及伤口分泌物)、血液10例、脓液6例和脑脊液1例,见表3。

2.5 受累骨 巴斯德菌骨髓炎受累骨多分布在四肢,其中指骨5例、桡骨、掌骨、跟骨、踝骨、胫骨、趾骨、腕骨各1例,这和猫狗抓伤、咬伤常见部位分布相吻合。累及额骨、髌骨各1例,累及椎骨共有8例(颈椎3例,腰椎5例)。

2.6 治疗与转归 细菌性骨髓炎一般需要进行充分的抗感染治疗及局部清创引流,抗感染治疗又分为经验性治疗和目标治疗。4例患者经验治疗未提及,2例患者未进行经验治疗,余下患者的经验治疗方案有青霉素类、头孢类、万古霉素、氟喹诺酮类及多西环素等。目标治疗、疗程及转归见表4。有1例患者死亡,死亡患者既往有类风湿关节炎病史,诊断为腕关节骨髓炎,脓液和血培养均为多杀巴斯德菌,仅接受了1周的青霉素治疗后关节肿痛症状好转出院,后因继发性细菌性动脉瘤破裂死亡。

表2 接触史与合并感染分布

接触史	例数	占比	合并感染	例次	占比
无	2	9.09%	无	3	13.64%
狗暴露	4	18.18%	脊髓脊膜炎	1	4.55%
猫暴露	3	13.64%	扁桃体炎	1	4.55%
猫舔舐	1	4.55%	中耳炎	1	4.55%
猫抓伤	4	18.18%	脑膜炎	2	9.09%
猫咬伤	3	13.64%	肌炎	2	9.09%
狗咬伤	5	22.73%	骨和关节炎	6	27.27%
合计	22	100.00%	皮肤软组织感染	12	54.55%

表3 感染途径、细菌种类与标本来源

感染途径	例数	占比	细菌种类	例数	占比	标本来源	例数
不明	3	13.64%	产气巴斯德	1	4.55%	脑脊液	1
直接接种	4	18.18%	侵肺巴斯德	1	4.55%	脓液	6
邻近部位感染	7	31.82%	犬巴斯德	3	13.64%	血液	10
血液	8	36.36%	多杀巴斯德	17	77.27%	组织	13
合计	22	100%		22	100%	/	/

表4 目标治疗、疗程与转归

目标治疗	例数	疗程	例数	转归	例数
不明	2	不明	9	未提及	4
单药方案	14	<3月	8	死亡	1
两药方案	3	3-6月	5	好转	17
三药方案	3	合计	22	合计	22
合计	22				

3 讨论

骨髓炎是由病原菌导致的骨及周围组织的感染,不同类型的骨髓炎病原菌种类不同,一般来说,常见的病原体有金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌等G+菌以及肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等G-菌^[4]。巴斯德菌主要引起皮肤软组织感染、其次为肺部感染,引起骨髓炎比较少见,目前国内未见个案报道。90%以上的巴斯德菌致人类感染病例是因为动物抓伤或咬伤引起,如猫狗咬伤,但也部分病例没有动物接触史故感染途

径不详^[5-6]。本研究发现,22例患者中有动物抓伤、咬伤和和舔舐的病例占比仅为59%左右,低于文献报道。有7例患者无动物抓伤咬伤舔舐,仅是住所附近有猫狗等宠物活动,其中1例是在马场工作并无接触猫狗,还有2例无动物接触史。这些无动物直接接触史的病例说明巴斯德菌感染不一定需要与动物直接接触,接触含有致病菌的环境也可能引起人类感染。免疫功能不健全人群如糖尿病、肝硬化、高龄、婴幼儿等相比健康人群更容易发生巴斯德菌感染^[7]。本文报道的22例患者,婴幼儿和65岁以上老人合计7例,有基础疾病者10例,与巴斯德菌容易引起免疫力低下人群感染相符合。

巴斯德菌骨髓炎可由以下三种途径引起:(1)动物牙齿咬伤骨髓,细菌直接接种;(2)动物抓/咬伤后引起皮肤软组织感染再波及邻近骨;(3)细菌后入血后播散引起远处骨髓炎^[8]。Malek等人^[9]的研究发现,62例细菌性骨髓炎有50例与接种或邻近部位感染有关,仅有12例为血液播散。本文分析发现,患者经由血液播散所致骨髓炎8例,经皮肤软组织感染波及骨7例,直接接种4例,血液播散所致骨髓炎所占比例明显高于Malek的报道,推测相较于其他动物源性细菌,巴斯德菌更容易通过血液播散引起骨髓炎。椎体骨髓炎患者的咬伤部位在四肢,但感染部位却在腰椎、颈椎,可见巴斯德菌经血流播散引起远处感染不可忽视。7例邻近部位感染患者先是出现皮肤感染后继发了骨髓炎,提示动物咬伤如果伤口久不愈合应警惕巴斯德菌骨髓炎。4例患者为直接接种,动物尖利的牙齿咬伤后穿透骨髓引起巴斯德菌直接接种。直接接种所致的感染通常进展很快,在咬伤后几天短短几天内可出现急性骨髓炎^[10]。巴斯德菌可在呼吸道定植,吸入携带巴斯德菌的动物的口腔分泌物或气溶胶也可形成感染,呼吸道感染占有巴斯德菌感染的13.6%^[2,11]。本研究发现,有1例骨髓炎患者无动物抓伤咬伤,首发症状为发热、流涕、干咳,还有1例额骨骨髓炎患者也无猫狗抓咬史,但合并鼻窦炎,巴斯德菌经呼吸道(鼻窦)吸入引起的额骨骨髓炎。这两个案例说明经呼吸道侵入是巴斯德菌骨髓炎的另一种感染途径。

引起人类感染的巴斯德菌中最常见的为多杀巴斯德菌,Holst等人的报道发现^[12]多杀巴斯德占分离巴斯德菌株的73%,犬巴斯德菌分离率为17.6%,28株犬巴斯德菌均来自于狗咬伤患者。本研究发现,引起骨髓炎的巴斯德菌属中,也以多杀巴斯德和犬巴斯德最为常见,占比分别为77.3%和13.6%,与Holst等报道较为接近。3例犬巴斯德菌骨髓炎有2例为狗咬伤,1例狗接触史,提示巴斯德菌感染患者如果动物接触史为狗则致病菌可能为犬巴斯德菌。

既往研究发现^[13],巴斯德菌骨髓炎常累及四肢骨,占比约94%,本文发现累及四肢骨的占比仅有54.5%,远低于文献报道,累及椎骨为36.36%。值得注意的是,有3例婴幼儿患者为椎体骨髓炎合并了脑膜炎,婴幼儿为脑膜炎的高发人群,尤其是在椎体感染时,相比血流感染,细菌更容易通过腰颈椎逆行传播。所以对于巴斯德菌椎体骨髓炎,尤其是婴幼儿,要注意筛查中枢神经系统感染。

巴斯德菌的抗感染治疗建议首选青霉素类药物,包括青霉素、阿莫西林、哌拉西林、氨苄西林等,也可以选择头孢菌素、四环素、氯霉素、磺胺类、氟喹诺酮类,一般采取单药治疗。至于哪类抗菌药物具有更好的抗巴斯德菌活性目前尚无定论,不过一代头孢活性差,一般不作为巴斯德菌的治疗选择^[9,14]。22例患者的目标治疗方案中青霉素类使用最多,其次为头孢类和喹诺酮类药物。有3例病例经验治疗使用头孢羟氨苄治疗失败,目标治疗转为青霉素类后治疗好转,说明一代头孢抗巴斯德菌活性不如青霉素类。治疗骨髓炎应该选择在骨中浓度高的抗菌药物,上述药物中,氨苄西林、阿莫西林、头孢吡肟、头孢他啶、环丙沙星、四环素、左氧氟沙星等有较好的骨髓穿透率,头孢曲松骨髓穿透率差^[15]。骨髓炎疗程一般为4周~6个月,需根据病情严重程度及细菌培养学结果进行调整^[15-16]。当局部形成脓肿时,充分的清创和引流在骨髓炎治疗中尤为关键。22例患者中有14例接受了外科治疗,转归良好。

综上所述,对于有狗猫等动物抓/咬伤病史的骨髓炎患者,要

警惕巴斯德菌感染。巴斯德菌骨髓炎最常见的三种感染途径为直接接种、血播、邻近部位感染,也可通过呼吸道吸入等非创伤性途径感染引起。巴斯德菌骨髓炎总体来说预后较好,治疗方面除了选择敏感性好、感染部位组织浓度高的抗生素外,对感染部位进行充分的清创、引流也很重要。

参考文献

- [1]Martin T, Abdelmalek J, Yee B, et al. *Pasteurella multocida* line infection: a case report and review of literature[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 420.
- [2]Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN, et al. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1984, 63(3): 133-154.
- [3]Christenson ES, Ahmed HM, Durand CM. *Pasteurella multocida* infection in solid organ transplantation[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(2): 235-240.
- [4]魏丽艳, 刘畅, 卞婧, 等. 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[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(10): 42-45, 81.
- [5]马淑珍, 刘原, 和平, 等. 大巴斯德菌所致产褥期败血症1例[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(10): 998, 封3.
- [6]Akahane T, Nagata M, Matsumoto T, et al. A case of wound dual infection with *Pasteurella dagmatis* and *Pasteurella canis* resulting from a dog bite — limitations of Vitek-2 system in exact identification of *Pasteurella* species[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(12): 531-536.
- [7]Björkholm B, Eilard T. *Pasteurella multocida* osteomyelitis caused by cat bite[J]. *J Infect*, 1983, 6(2): 175-177.
- [8]Arons MS, Fernando L, Polayes IM. *Pasteurella multocida*—the major cause of hand infections following domestic animal bites[J]. *J Hand Surg Am*, 1982, 7(1): 47-52.
- [9]MALEK AE, FARES JE, RAAD II, et al. *Pasteurella multocida* vertebral

- osteomyelitis, myositis and epidural abscess in a diabetic cirrhotic patient[J]. *IDCases*, 2019, 18: e00630.
- [10]Francis DP, Holmes MA, Brandon G. *Pasteurella multocida*. Infections after domestic animal bites and scratches[J]. *JAMA*, 1975, 233(1): 42-45.
- [11]Branch J, Kakutani T, Kuroda S, et al. *Pasteurella multocida* Infective Endocarditis: A Possible Link with Primary Upper Respiratory Tract Infection[J]. *Intern Med*, 2015, 54(24): 3225-3231.
- [12]Holst E, Rollof J, Larsson L, et al. Characterization and distribution of *Pasteurella* species recovered from infected humans[J]. *J Clin Microbiol*, 1992, 30(11): 2984-2987.
- [13]Mchenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals[J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(10): 1342-1350.
- [14]Lion C, Conroy MC, Carpentier AM, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Pasteurella* strains isolated from humans[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2006, 27(4): 290-293.
- [15]Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2014, 18(5): 526-534.
- [16]Goldstein EJ, Citron DM, Richwald GA. Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32(2): 213-215.

(收稿日期: 2022-04-25)

(校对编辑: 朱丹丹)



(上接第64页)

- [8]Pauls R N, Fellner A N, Davila G W. Vaginal laxity: a poorly understood quality of life problem; a survey of physician members of the International Urogynecological Association (IUGA)[J]. *International Urogynecology Journal*, 2012, 23(10): 1435-1448.
- [9]Sekiguchi Y, Utsugisawa Y, Azekosi Y, et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: nonsurgical outpatient procedure for vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction using low-energy radiofrequency thermal therapy[J]. *Journal of Women's Health* (2002), 2013, 22(9): 775-781.
- [10]Barrett G, Pendry E, Peacock J, et al. Women's sexual health after childbirth[J]. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2000, 107(2): 186-195.
- [11]Millheiser L S, Pauls R N, Herbst S J, et al. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening[J]. *The Journal of Sexual Medicine*, 2010, 7(9): 3088-3095.
- [12]吴衡慧. 阴道松弛综合征的评估与非手术干预[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(1): 20-23.
- [13]鞠蕊, 阮祥燕, 许新, 等. 围绝经期及绝经后女性性功能障碍状况及与更年期症状的关系分析[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(4): 503-507.
- [14]王斌, 黄和平, 黄琳玲. 阴道松弛症的综合治疗[J]. *江西医药*, 2007(12): 1095-1098.
- [15]刘娟, 葛环, 李环, 等. 产后盆底康复流程第二部分: 康复评估——病史收集、盆底组织损伤及盆底功能评估[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(5): 426-432.
- [16]Angioli R, Plotti F, Muzii L, et al. Tension-free vaginal tape versus transobturator suburethral tape: five-year follow-up results of a prospective, randomised trial[J]. *European Urology*, 2010, 58(5): 671-677.

- [17]王康, 李环, 胡艳, 等. 全子宫切除术后性功能障碍的检测及治疗效果研究[J]. *罕见疾病杂志*, 2017, 24(2): 43-45.
- [18]Thomas T, Jophy R, Mhaskar A, et al. Are we increasing serious maternal morbidity by postponing termination of pregnancy in severe pre-eclampsia/eclampsia[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2005, 25(4): 347-351.
- [19]Khajehei M, Doherty M, Tilley PJM. An update on sexual function and dysfunction in women[J]. *Archives of Women's Mental Health*, 2015, 18(3): 423-433.
- [20]Vanaman Wilson M J, Bolton J, Jones I T, et al. Histologic and Clinical Changes in Vulvovaginal Tissue After Treatment With a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device[J]. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.], 2018, 44(5): 705-713.
- [21]李萍, 李玲, 夏柳. MRI与盆底超声用于诊断产后早期压力性尿失禁临床价值比较[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(11): 149-150+159.
- [22]代玲, 刘禄斌. 新型射频在治疗阴道松弛中的应用[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(10): 33-36.
- [23]何浪驰, 黄柳, 范祎, 等. 射频技术在治疗压力性尿失禁及阴道松弛中的应用[J]. *中国医疗美容*, 2021, 11(9): 22-25.

(收稿日期: 2023-01-25)

(校对编辑: 朱丹丹)