

脊柱内固定术后深部感染致病菌检出率及影响因素分析

陈韦东¹,范吉文¹,郑明辉^{1,2},凌杜华¹,张宇婧³,钟锦涛³,谭炜浩³,瞿东滨^{1,2}

(1 南方医科大学南方医院骨科学科脊柱骨科 510515 广州市;2 南方医科大学南方医院增城分院骨科 511300 广州市;
3 南方医科大学第二临床医学院 510515 广州市)

【摘要】目的:分析脊柱内固定术后深部感染致病菌谱及影响致病菌检出率的因素,为提高致病菌检出率、规范临床治疗提供参考。**方法:**选取 2009 年 1 月~2019 年 1 月南方医院骨科学科脊柱骨科诊断为脊柱内固定术后深部感染病例作为研究对象,分析致病菌检出种类及检出率,探讨年龄、性别、手术类型、手术部位、手术时间、手术节段、感染类型(早发性及迟发性感染)、取样时间(初次手术后至样本收集的时间)、取样前抗生素干预与否、抗生素干预时间(取样前抗生素治疗的天数)等因素对致病菌检出率的影响。**结果:**符合纳入标准 89 例患者中,38 例血培养或切口组织培养阳性,检出率为 42.7%,其中单一病原菌 31 例,混合感染 7 例。共培养出 47 株病原菌,革兰氏阳性细菌 26 株,革兰氏阴性菌 20 株,真菌 1 株。主要致病菌为金黄色葡萄球菌(13 株,27.7%)、大肠埃希菌(8 株,17.0%)、表皮葡萄球菌(5 株,10.6%)、铜绿假单胞菌(5 株,10.6%)。感染类型($P=0.002$)、取样时间($P=0.044$)及抗生素干预($P<0.001$)均影响致病菌的检出,差异有统计学意义,而手术类型、手术部位、手术时间、手术节段、抗生素干预时间对检出率无影响($P>0.05$)。**结论:**脊柱内固定术后深部感染致病菌检出率为 42.7%,以金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌为主,迟发性感染更易培养出致病菌,抗生素干预及取样时间均可影响致病菌检出率。

【关键词】脊柱疾病;内固定术;深部感染;致病菌;检出率

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2020.10.01

中图分类号:R619,R978.1 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2020)-10-0867-05

Detection rate of pathogenic bacteria and its potential risk factors in deep infection after spinal instrumented surgery/CHEN Weidong, FAN Jiwen, ZHENG Minghui, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2020, 30(10): 867-871

[Abstract] **Objectives:** To analyze the distribution of pathogenic bacteria deep surgical site infection after spinal instrumented surgery and the potential risk factors affecting the detection rate. **Methods:** All patients diagnosed with deep surgical site infection after spinal instrumented surgery were selected between January 2009 and January 2019. Distributionand detection rate of pathogenic bacteriawere analyzed. Data including age, sex, surgical indication, surgical region, number of operated vertebrae, operative time, type of infection (early and late onset infection), specimen collection time span(time from the initial operation to sample collection), antibiotic intervention before specimen collection, and antibiotic intervention time span were compared to assess the potential risk factors for reducing detection rate. **Results:** 89 patients met the enrollment criteria, and 38 patients had positive culture result, among which 31 patients suffered mono-infection and 7 patients suffered multi-infection. The detection rate was 42.7%. 47 strains of pathogenic bacteria were collected, with 26 strains of Gram-positive bacteria, 20 strains of Gram-negative bacteria and 1 strain of fungus. The main pathogens were Staphylococcus aureus(13 strains, 27.7%), Escherichia coli(8 strains, 17.0%), Staphylococcus epidermidis(5 strains, 10.6%), Pseudomonas aeruginosa(5 strains, 10.6%). Type of infection($P=0.002$), specimen collection time span($P=0.044$) and antibiotic intervention($P<0.001$) all affected the detection rate of pathogenic bacteria, the difference were statistically significant. Surgical indication, surgical region, number of operated

基金项目:国家自然科学基金(编号:81272022)

第一作者简介:男(1994-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(020)62787195 E-mail:2448838220@qq.com

通讯作者:瞿东滨 E-mail:nfy_qu@163.com

vertebrae, operative time, and antibiotic intervention time span had no effect on the detection rate ($P < 0.05$).

Conclusions: The detection rate of pathogenic bacteria was 42.7%. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were the main pathogens. Antibiotic intervention and the time span of specimen collection could affect the detection rate, and the pathogenic bacteria could be more easily cultivated in late-onset infection.

[Key words] Spinal disease; Instrumented surgery; Deep infection; Pathogenicity; Detection rate

[Author's address] Division of Spine Surgery, Department of Orthopaedics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 510515, Guangzhou

手术部位深部感染(deep surgical site infection, DSSI)是脊柱外科严重的术后并发症之一,发生率在 0.7%~12%^[1,2]。明确感染致病菌及其药物敏感性是选择合适治疗方案、有效控制感染及获得良好预后的关键环节。脊柱内固定术后深部感染病例中,致病菌培养阳性率报道不一,占 52.2%~90%^[3,4]。众多因素影响致病菌检出率,有研究表明,在获取样本之前使用抗生素可降低致病菌检出率^[5],但是是否存在其他相关因素并不明确。本研究拟通过回顾性分析脊柱手术部位深部感染病例的致病菌谱,探讨影响致病菌检出率的相关因素,为临床规范治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

收集南方医院骨科学科脊柱骨科 2009 年 1 月~2019 年 1 月收治的脊柱内固定术后发生深部感染病例。纳入标准:因退行性病变、骨折、肿瘤等行脊柱内固定手术后发生深部感染且年龄大于 18 岁者。其中深部感染的诊断主要基于美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention)(2017 版)的标准^[6],即感染发生于内固定术后,且必须满足以下至少一项条件:①切口深部有脓肿形成或脓液流出;②切口裂开,伴有发热($>38^{\circ}\text{C}$)、局部疼痛或者压痛;③清创手术术中诊断,或术后组织病理学证实;④影像学诊断有深部感染;⑤主诊医生诊断为深部感染。排除标准:切口浅部感染、年龄低于 18 岁、原发性脊柱感染、既往有脊柱感染性疾病或曾发生脊柱手术后切口感染、长期应用激素、免疫系统疾病未控制、术前 1 周内使用过抗生素、病历资料不完整者。

1.2 资料收集

收集符合纳入标准病例的一般资料,包括:①性别;②年龄;③手术类型、部位、时间、节段;④感染类型:根据初次手术至感染发生的时间将病例分为早发型感染(early-onset infection)(≤3 个

月)及迟发型感染(late-onset infection)(>3 个月);⑤取样时间(specimen collection time span):初次手术后至样本收集的时间间隔;⑥抗生素干预与否:根据细菌培养前是否使用抗生素干预(非预防性使用抗生素)将病例分为抗生素干预组(antibiotic intervention group, AI group)及非抗生素干预组(non-antibiotic intervention group, NAI group);⑦抗生素干预时间(antibiotic intervention time):抗生素干预开始至样本收集的时间间隔。

1.3 样本采集

血液、穿刺组织液和/或切口分泌物、脓液等样本严格按照《临床检验样本采集规范》多处多次取样,培养方法包括:一般细菌及真菌涂片鉴定,一般细菌及真菌培养及药敏实验,厌氧菌及需氧菌培养及药敏实验,采集后 2 h 内送检培养。本院检验科实验室采用 Phoenix 100 全自动细菌鉴定药敏系统进行细菌培养并进行药敏分析,鉴定菌库包括 170 种以上革兰氏阴性菌,150 种以上革兰氏阳性菌及 30 种链球菌,可覆盖 95% 以上常见临床致病菌。根据细菌培养结果将病例分为培养阳性组(culture-positive group)及培养阴性组(culture-negative group)。

1.4 统计分析

应用 SPSS 20.0 软件对采集到的数据资料作统计学分析,年龄、手术时间、手术节段、取样时间、抗生素干预时间等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$),组间比较采用独立样本 t 检验;手术类型、手术部位、感染类型、抗生素干预与否等计数资料以率($n, \%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共 89 例脊柱内固定手术后切口深部感染病例符合纳入标准,所有内固定物材质均为钛合

金。男性 58 例,女性 31 例,平均年龄 49.84 ± 14.47 岁;颈椎 17 例,胸椎 4 例,腰骶椎 68 例;退行性变病变 74 例,脊柱骨折 10 例,脊柱肿瘤 5 例;早发型感染 76 例,迟发型感染 13 例。89 例术后深部感染病例中,培养阳性组 38 例,培养阴性组 51 例(表 1)。

2.2 病原菌检出种类及构成

38 例培养阳性病例共培养检出 13 种 47 株病原菌,致病菌检出率为 42.7%(38/89)。单株致病菌 31 例,2 株病原菌 5 例,3 株病原菌 2 例。主要包括革兰氏阳性菌(26 株,55.3%)、革兰氏阴性菌(20 株,42.6%)、真菌(1 株,2.1%)。革兰氏阳性菌中金黄色葡萄球菌的检出率最高(13 株,27.7%),其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus,MRSA)2 株,其次为表皮葡萄球菌(5 株,10.6%)和头状葡萄球菌(4 株,8.5%)。革兰氏阴性菌中大肠埃希菌的检出率最高(8 株,17.0%),其次为铜绿假单胞菌(5 株,10.6%)及产气肠杆菌(3 株,6.4%)。具体病原菌分布情况见表 2。革兰氏阴性杆菌中,手术涉及 L5 及 S1 时检出率最高,分别为 8 株(40%)及 4 株(20%),详见图 1。

2.3 影响因素分析

统计分析表明,年龄、性别、手术部位、原发性疾病类型、手术时间、手术节段、抗生素使用时间对细菌的检出率的影响均没有统计学差异($P > 0.05$)。感染类型($P=0.002$)、取样时间($P=0.044$)及抗生素干预($P<0.001$)均影响致病菌检出率,差异有统计学意义(表 1),迟发型感染较早发型感染更容易培养出致病菌,抗生素干预与否及取样时间长短等因素均可影响致病菌的检出率。

3 讨论

脊柱内固定术后深部感染是脊柱外科手术最严重的并发症之一^[7]。一旦发生,轻则影响切口愈合,重则导致内固定失败,延长住院时间,加重医疗负担,增加致残率、致死率等^[8,9]。因此,预防及控制感染是临床工作的重点和难点,其基本原则为预防为主,发生感染后早期诊断及早期干预^[10]。

细菌的粘附和置入物表面生物膜的形成是导致感染发生及治疗失败的主要原因^[11],然而,受技术条件、取样位置、送检时间、干预因素等因素的影响,特别是在金属内固定物存在的情况下,感染

表 1 89 例脊柱内固定术后深部感染病例的基本资料

Table 1 Baseline data of the 89 cases diagnosed with deep infection after spinal surgery

	阳性组(n=38) Culture-positive group	阴性组(n=51) Culture-negative group	P值 P value
年龄(岁)/Age(year)	49.79 ± 14.85	51.98 ± 14.73	0.530
男(n)/Male	21	37	0.090
原发性疾病类型/Primary disease type			0.676
退行性变(n) Degenerative	33	41	
骨折损伤(n) Trauma	3	7	
其他(n) Others	2	3	
手术部位/Surgical site			0.769
颈椎(n) Cervical	6	11	
胸椎(n) Thoracic	2	2	
腰骶椎(n) Lumbosacral	30	38	
手术节段(n) Operated vertebrae	2.00 ± 1.00	1.44 ± 0.63	0.076
手术时间(min) Operative time	165.00 ± 48.01	175.75 ± 67.55	0.633
感染类型/Type of infection			0.002
早发型感染(n) Early-onset infection	28	48	
迟发型感染(n) Late-onset infection	11	2	
取样时间(d) Specimen collection time	32.96 ± 45.51	15.67 ± 32.29	0.044
抗生素干预/Antibiotic intervention			<0.001
是(n)/Yes	15	41	
否(n)/No	23	10	
抗生素干预时间(d) Antibiotic intervention time span	1.37 ± 1.89	1.67 ± 2.67	0.558

患者并不总能分离出致病菌。Jae 等^[12]指出,未能分离出致病菌并不代表感染有良好的预后,但是可能会影响主诊医生对诊断及治疗方案的选择,而明确致病菌及其药物敏感性是选择治疗方案、减少耐药菌株产生、控制感染的关键。因此,探讨影响致病菌的检出率的因素、提高致病菌检出率对指导临床干预及治疗意义重大。

本研究分析了近 11 年南方医院骨科学科脊柱骨科 89 例诊断为手术部位深部感染病例的致病菌,培养阳性率为 42.7%,低于现有的文献报道(52.2%~90%)^[3,4],这可能与样本收集前使用抗生素治疗、取样时间、置入物的材质等因素有关。许多文献已证实抗生素治疗早于组织样本采集可降

表 2 47 株致病菌种类及构成比

Table 2 47 strains of pathogenic bacteria and their composition ratio

	抗生素干预组[n (%)] AI group	非抗生素干预组[n (%)] NAI group	总株数 [n(%)] Total quantity
单一感染 Mono-infection	13(23.4)	18(42.6)	31(66.0)
混合感染 Multi-infection	4(8.5)	12(25.5)	16(34.0)
革兰氏阳性菌 Gram-positive bacteria	9(19.1)	17(36.2)	26(55.3)
金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	4(8.5)	9(19.1)	13(27.7)
溶血葡萄球菌 <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	1(2.1)	1(2.1)
表皮葡萄球菌 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	2(4.3)	3(6.4)	5(10.6)
头状葡萄球菌 <i>Staphylococcus cephalus</i>	1(2.1)	3(6.4)	4(8.5)
星座链球菌 <i>Streptococcus constellations</i>	1(2.1)	0	1(2.1)
粪肠球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>	1(2.1)	1(2.1)	2(4.3)
革兰氏阴性菌 Gram-negative bacteria	8(17.0)	12(25.5)	20(42.6)
大肠埃希菌 <i>Escherichia coli</i>	2(4.3)	6(12.8)	8(17.0)
产气肠杆菌 <i>Enterobacter aerogenes</i>	1(2.1)	2(4.3)	3(6.4)
阴沟肠杆菌 <i>Enterobacter cloacae</i>	1(2.1)	0	1(2.1)
铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3(6.4)	2(4.3)	5(10.6)
鲍曼不动杆菌 <i>Acinetobacter baumannii</i>	1(2.1)	1(2.1)	2(4.3)
粘质沙雷菌 <i>Serratia marcescens</i>	0	1(2.1)	1(2.1)
真菌 Fungus			1(2.1)
白假丝酵母菌 <i>Candida albicans</i>	0	1(2.1)	1(2.1)
总株数 Total	17(36.2)	30(63.8)	47(100.0)

低致病菌的检出率。本研究中，大部分患者(62.9%)在组织样本收集前即使用经验性抗生素治疗，抗生素干预组的培养阳性率明显低于非抗生素干预组。抗生素干预组治疗时间较样本收集时间平均提前 1.49d，这与 Trampuz 等的研究结果相似，即在样品采集前两周内使用任何抗生素都可能导致培养阳性率降低^[5]。取样时间对检出率的影响尚存在较大的争议，Traynelis 等认为，内固定术后生物膜的形成及黏附将导致病原体的鉴定变得困难，延长取样时间将导致治病菌的检出率降低^[13]。然而，Reddy 等^[14]认为，对于一些生长缓

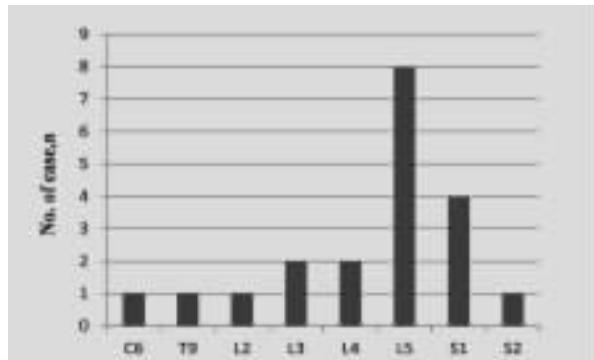


图 1 20 株革兰氏阴性杆菌在不同手术节段(远端)的分布情况

Figure 1 Distribution of 20 strains of gram-negative bacteria in distal surgical levels

慢的病原菌，发病早期病灶局限，适当延长取样时间及不同部位取材可提高病原菌的检出率，这与本研究的发现类似，培养阴性组取样时间明显短于培养阳性组，即培养阳性率随着取样时间延长有所增高，提示在病程的不同阶段进行多次多部位培养可提高病原菌的检出率。同时，置入物的材质也可影响致病菌的检出率。有研究表面，钛合金内置入物表面的惰性 TiO₂ 氧化层在降低宿主免疫排斥的同时也在一定程度上影响致病菌的黏附和繁殖^[15]，进而影响生物膜的形成、降低内置入物表面组织取样培养的阳性率。经术中污染的器械、假体及手术溶液等方式接种的非典型病原菌感染不可忽略，如军团菌、支原体、非典型分枝杆菌、变异金黄色葡萄球菌及厌氧菌等，究其原因，或是这些病原体无法在一般培养基上生长，或因生长缓慢，在其被发现之前即停止培养，导致致病菌的检出率低，因此对于反复检出阴性致病菌的患者，应警惕这些非典型致病菌的感染^[16-18]。本研究中，迟发型感染致病菌检出率占比 84.6%，较早发型感染的检出率高，与现有的文献^[19,20]报道(83.3%~90.0%)相似，提示术后无菌炎症过程可为低毒力微生物的生长创造良好的环境，出现感染症状及体征时，病原菌菌落数量较多，有利于致病菌的检出。

金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌是本中心脊柱手术后切口深部感染的主要致病菌，占比 44.7%，这与冯世庆^[21]、关永林等^[22]的研究结果相似，提示金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌仍是值得临床关注的重点致病菌。但是本中心仍有少量由头状葡萄

球菌、星座链球菌、粪肠球菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、黏质沙雷菌等不常见致病菌导致的感染发生。在多次培养阴性或致病菌培养结果出来之前，经验性使用抗生素时需考虑这些病原菌存在的可能。此外，表皮葡萄球菌常作为取样和培养污染物而被忽略，但它们实际上可能是导致术后感染的致病菌^[14]。本研究中，表皮葡萄球菌在革兰氏阳性菌感染中占比 19.2%，是主要的致病菌之一，在内固定存在的情况下，延迟干预将导致病原菌生物膜的生成及耐药菌株的产生，因此，表皮葡萄球菌引发的深部感染应引起足够的重视。大部分革兰氏阴性杆菌感染(60%)发生于 L5、S1，这可能与该手术节段靠近会阴部、术中及术后粪便或尿液的污染有关，临床工作注意预防来自会阴部的污染有望降低感染的发生。

提高脊柱内固定术后深部感染患者致病菌检出率对指导规范临床诊断及治疗有重要意义。本组脊柱内固定术后深部感染患者致病菌的检出率为 42.7%，样本采集前抗生素干预使用、取样时间等因素影响致病菌的检出率，建议应在抗生素干预前尽早获取组织样本进行培养，在病程进展中多次反复取样，以提高致病菌检出率，更好有效地控制脊柱内固定术后深部感染。

4 参考文献

- Bosch-Nicolau P, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, et al. Acute spinal implant infection treated with debridement: does extended antibiotic treatment improve the prognosis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(5): 951–958.
- Maciejczak A, Wolan-Nieroda A, Walaszek M, et al. Antibiotic prophylaxis in spine surgery: a comparison of single-dose and 72-hour protocols[J]. J Hosp Infect, 2019, 103(3): 303–310.
- Lee JC, Baek MJ, Choi SW, et al. Retrospective analysis of culture-negative versus culture-positive postoperative spinal infections[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(20): e10643.
- Wu M, Pan H, Leng W, et al. Distribution of microbes and drug susceptibility in patients with diabetic foot infections in Southwest China[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 9817308.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection[J]. N Engl J Med, 2007, 357(7): 654–663.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1992, 13(10): 606–608.
- 任朝晖, 吕国华, 王冰. 胸腰椎前路手术围手术期并发症及其预防[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(8): 571–574.
- Atkinson RA, Jones A, Ousey K, et al. Management and cost of surgical site infection in patients undergoing surgery for spinal metastasis[J]. J Hosp Infect, 2017, 95(2): 148–153.
- 冯仕烽, 郑明辉, 任涛, 等. 脊柱手术患者出院 30 天内非计划再入院原因及危险因素研究现状 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019, 29(8): 751–754.
- Tsubouchi N, Fujibayashi S, Otsuki B, et al. Risk factors for implant removal after spinal surgical site infection [J]. Eur Spine J, 2018, 27(10): 2481–2490.
- Núñez-Pereira S, Pellisé F, Rodríguez-Pardo D, et al. Implant survival after deep infection of an instrumented spinal fusion[J]. Bone Joint J, 2013, 95-B(8): 1121–1126.
- Lee JC, Baek MJ, Choi SW, et al. Retrospective analysis of culture-negative versus culture-positive postoperative spinal infections[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(20): e10643.
- Traynelis V, Kasliwal M, Tan L. Infection with spinal instrumentation: review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management[J]. Surg Neurol Int, 2013, 4(Suppl 5): S392–403.
- Reddy BR. Management of culture-negative surgical site infections[J]. J Med Allied Sciences, 2012, 2(1): 2–6.
- Lauderdale KJ, Malone CL, Boles BR, et al. Biofilm dispersal of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus on orthopedic implant material[J]. J Orthop Res, 2010, 28(1): 55–61.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee[J]. Infection Control & Hospital Epidemiology, 1999, 20(4): 250–280.
- Pierre YL, Pierre EF, Florence F, et al. Systematic PCR detection in culture-negative osteoarticular infections[J]. Am J Med, 2013, 126(12): 1125–1143.
- 李晶, 吕国华, 康意军, 等. 脊柱后路内固定术后迟发性感染的治疗[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2001, 21(5): 56–59.
- Li Z, Liu P, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection after lumbar fusion surgery: ≥2-year follow-up retrospective study[J]. World Neurosurg, 2019, 131: e460–e467.
- Yin D, Liu B, Chang Y, et al. Management of late-onset deep surgical site infection after instrumented spinal surgery [J]. BMC Surg, 2018, 18(1): 121.
- 王宇强, 冯世庆, 王小华, 等. 脊柱手术术后感染的病原菌和药敏分析及血清炎症因子的辅助诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 147–150.
- 雒永生, 关永林, 杨巧林, 等. 脊柱手术患者切口感染病原菌流行特点及相关因子的辅助诊断价值分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(7): 833–836.

(收稿日期:2020-06-09 修回日期:2020-08-30)

(英文编审 谭 噢)

(本文编辑 彭向峰)