

· 综 述 ·

儿童急性血源性骨髓炎全身抗生素治疗

邸佳琛^{1,2}, 时培晟¹, 高秋明^{1*}

(1. 解放军联勤保障部队第九四〇医院创伤骨科, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000)

摘要: 急性血源性骨髓炎 (acute hematogenous osteomyelitis, AHO) 是儿童骨关节感染中最常见的类型之一。及时准确的诊断和早期有效的抗菌治疗是获得良好预后的关键。抗生素的合理使用在该病的治疗中扮演着重要角色。有关抗生素的选择、给药方式及用药疗程等方面, 需根据当地的流行病学及耐药模式、疾病的严重程度、致病菌毒力、患儿的基础疾病与免疫状态及其对治疗的反应等诸多因素进行个体化制定。此外, 在过去的十几年里, 该病的流行病学发生了迅速变化, 特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA) 引起的感染, 对治疗提出了新的挑战。

关键词: 骨髓炎, 儿科, 抗生素, 治疗, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

中图分类号: R681.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2023) 04-0346-05

Systemic antibiotic treatment for acute hematogenous osteomyelitis in children // DI Jia-chen^{1,2}, SHI Pei-sheng¹, GAO Qiu-ming¹. 1. Department of Traumatic Orthopedics, The 940th Hospital, Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Acute hematogenous osteomyelitis (AHO) is one of the most common types of bone and joint infection in children, which should be accurately diagnosed on time and treated early with effective antibacterial drugs to achieve good prognosis. The rational use of antibiotics plays an important role in the treatment of this disease. The choice of antibiotics, the mode of administration and the course of treatment should be individualized according to the local epidemiology and drug resistance model, the severity of the disease, the virulence of pathogenic bacteria, the underlying diseases and immunity of children and their response to treatment. In addition, the epidemiology of the disease has changed rapidly in the past decade, especially the infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), which poses a new challenge to the treatment.

Key words: osteomyelitis, pediatrics, antibiotics, treatment, methicillin-resistant Staphylococcus aureus

急性血源性骨髓炎 (acute hematogenous osteomyelitis, AHO) 是儿童最常见的肌肉骨骼系统感染^[1, 2]。近年来, 该病在儿科人群中的发病率呈上升趋势^[3]。临床医师需高度警惕该病的发生, 对疑似 AHO 的儿童进行及时准确的诊断, 并及早实施经验性抗菌治疗, 以避免严重后遗症的发生^[4, 5]。在儿童 AHO 的治疗中, 抗生素的合理使用至关重要, 但有关抗菌药物的选择、给药途径、用药疗程等问题尚未达成统一意见。此外, 伴随诊治技术的不断发展, 对于大多数病情不复杂的儿童 AHO 是否有必要沿用传统的长期静脉疗法有待进一步商榷。本文结合近年来的高质量研究和有关临床实践指南, 对儿童 AHO 全身抗生素治疗的研究进展综述如下。

1 经验性抗生素治疗

儿童 AHO 的初始抗生素治疗往往是在明确病原体及其药敏结果之前经验性制定的。经验性抗菌治疗的实施需综合考虑当地的流行病学、患者年龄及其潜在疾病与免疫状况等诸多因素。

金黄色葡萄球菌是各年龄段儿童 AHO 中最常见的病原体, 经验性抗生素治疗应将其覆盖在内^[6]。在甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive staphylococcus aureus, MSSA) 流行率 >90% 的地区, 第一代头孢菌素和抗葡萄球菌青霉素是治疗的良好选择, 同时患儿的耐受性较好; 在甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 流行率 ≥10% 的地区, 如果克林霉素耐药金黄色葡萄球菌流行率 <10%, 应首选克林霉素。否则, 万古霉素可能是更好的选择^[7]。呼吸道病原体如化脓性链球菌和肺炎链球菌是除金黄色葡萄球菌外另

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.12

作者简介: 邸佳琛, 在读硕士研究生, 研究方向: 骨感染, (电话)13313250868, (电子信箱)13313250868@163.com

* 通信作者: 高秋明, (电话)13209313265, (电子信箱)gaoqm001@sohu.com

一类导致儿童 AHO 的常见病原体；此外，金格杆菌在 4 岁以下儿童 AHO 中愈发常见^[8]。当怀疑感染上述病原体时， β -内酰胺类抗生素应列为首选^[9, 10]。无乳链球菌和其他革兰氏阴性菌是 2 个月以下儿童发生 AHO 的常见原因，可以考虑选用苯唑西林/头孢唑林和庆大霉素进行经验性覆盖^[3]。

在患有其他疾病或免疫功能不全的儿童 AHO 中，不常见/非典型的病原体可能是致其感染的主要原因。沙门氏菌是镰状细胞病患者发生 AHO 的常见致病菌，尤其是非典型血清型（鼠伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌、霍乱沙门氏菌）^[11, 12]。有学者认为胃肠道的微小梗塞会导致沙门氏菌（或其他革兰氏阴性菌）菌血症，并最终导致感染^[13]。沙门氏菌引起的骨髓炎常需选用第三代头孢菌素或氟喹诺酮类抗生素进行治疗^[7]。此外，水痘皮损经常重叠 A 组链球菌感染，铜绿假单胞菌可能是足部穿刺伤后发生骨髓炎的原因，而真菌可能会进一步攻击免疫功能不全的儿童^[1]。

在明确病原体及其抗生素敏感性后，应根据检测结果适当调整用药。对于培养结果显示为阴性的儿童 AHO，在排除其他病原体感染的危险因素后，可选用针对革兰氏阳性菌的抗生素进行治疗^[14]。

2 给药途径

传统上，AHO 患儿需接受数周的静脉抗生素治疗，当病情显著改善后过渡到口服给药。目前，该方案在 MRSA 或杀白细胞素（panton-valentine leukocidin, PVL）阳性金黄色葡萄球菌感染率高的地区、病情严重以及婴儿（<3 个月）或免疫缺陷等高危患者中仍为适用^[6]。然而，长期静脉治疗意味着更长的住院时间和更高的治疗费用，同时大大提高了发生中心静脉导管相关并发症的风险，如导管闭塞或破裂、静脉血栓形成以及导管相关感染等^[15, 16]。为避免这些潜在问题，许多临床医师建议缩短静脉用药疗程，尽早过渡到口服给药。欧洲儿科传染病学会（European Society for Pediatric Infectious Diseases, ESPID）制定的骨与关节感染指南指出，当患儿表现出以下几个方面时，可考虑早期转换为口服给药^[6]：（1）24~48 h 不发烧或体温明显降低；（2）症状改善，炎症和疼痛减轻；（3）C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）自最大值下降约 30%~50%；（4）无并发症迹象，如转移灶（心内膜炎、肺炎等）或深静脉血栓；（5）非强毒力病原体所致感染，如沙门氏菌、MRSA 或 PVL 阳性金黄色葡萄球菌等；（6）血培养转为阴

性。

虽然对于大多数病情不复杂的儿童 AHO 来说，早期过渡至口服治疗可能同样行之有效，但初始静脉治疗后多久可安全地实现这一转变尚未达成共识。Jagodzinski 等^[17]的前瞻性队列研究表明，临床状态（包括疼痛、活动范围、负重情况）、体温和 CRP 是反映治疗效果的可靠指标，其中由于体温和 CRP 具有可量化的优点，在监测治疗反应方面更具客观性。该研究认为，在静脉治疗 3 d 后，若患儿表现出临床症状改善、体温稳定及 CRP 下降，便可转换为口服给药。而入院时体温 $>38.4^{\circ}\text{C}$ 或 CRP $>100\text{ mg/L}$ ，往往意味着需要进行更长时间的静脉治疗。

最近的研究表明，CRP 在帮助确定儿童 AHO 转向口服给药的时机中扮演着重要角色。在圣地亚哥瑞迪儿童医院，将患儿体温降低、疼痛缓解、功能恢复及血清 CRP $<30\text{ mg/L}$ 作为过渡至口服治疗的标准^[18]。采用这一策略，该机构在长达 8 年时间里成功治愈了 193 例急性骨关节感染儿童，其治疗结果与传统上延长静脉治疗相似。在另一项包括 74 例急性骨关节感染儿童的研究中，同样将 CRP 水平降至 30 mg/L 纳入到转向口服给药的标准中，把 $\leq 7\text{ d}$ 静脉抗生素治疗定义为早期过渡至口服治疗^[19]。结果表明，采用 CRP 和临床表现相结合的方法，成功指导患儿早期转向口服给药，并取得了良好疗效。而在芬兰进行的一项研究中，累计纳入 131 例 >3 个月且免疫功能正常的 AHO 患儿，在 2~4 d 的静脉治疗后便过渡到口服给药，除 5 例患儿失访外，余均未见感染复发^[20]。值得注意的是，该研究虽未将 CRP 作为转变给药途径的指标，但却将其视为停用抗生素的指导标准。

3 用药疗程

一般而言，儿童 AHO 的抗生素治疗总疗程最短为 3~4 周。对于复杂或高风险的 AHO，通常需要延长用药时间，此类患儿的特点包括^[6]：（1）耐药或特殊病原体（如 MRSA、PVL 阳性金黄色葡萄球菌或沙门氏菌）所致感染；（2）年龄 <3 个月；（3）临床状态改善缓慢；（4）存在并发症（如心内膜炎）；（5）累及骨盆或脊柱；（6）脓毒症或免疫功能低下。针对上述情况，临床医师在考虑停药时应更为慎重，以免影响患儿预后。

1970 年，Waldvogel 等^[21]通过对 62 例儿童血源性骨髓炎的治疗经验提出，该病的抗生素治疗标准为静脉注射大剂量 β -内酰胺类药物至少 4 周。此外，

在英国的一项研究中,将给予5周的氯唑西林作为治疗儿童急性骨髓炎的准则^[22]。长期抗生素治疗似乎成为近几十年来骨髓炎的标准疗法。考虑到该病曾导致许多儿童残疾甚至死亡,这种保守的治疗方案是可以理解的。但人们似乎忽视了在初期抗生素治疗骨髓炎的经验中,短程用药取得了同样满意的疗效^[23]。

近期的研究表明,对于大多数病情不复杂的儿童 AHO,短期抗生素治疗显示出同样良好的疗效。在 Peltola 等^[20]的前瞻性随机对照试验中,除对早期过渡到口服治疗进行评估外,对抗生素应用的疗程进行了更为深入的研究。结果发现,对于已接受静脉治疗 2~4 d 的 AHO 患儿,口服抗生素 20、30 d 同样有效。该研究小组认为,如果患儿临床反应良好且 CRP 水平迅速恢复正常 (≤ 20 mg/L),接受 20 d 的抗生素治疗(主要是口服)通常就足够了,且没有明显复发或出现后遗症的风险。但要注意,在选择口服抗菌药物方面应该慎重,因为大剂量和高频率的使用方案可能是必要的。Jagodziski 等^[17]对儿童 AHO 短程抗生素治疗的前瞻性研究也发现了类似的结果,70 例急性骨关节感染儿童在接受静脉治疗(通常 ≤ 5 d)后,继续口服用药 3 周,83%的患儿在临床反应和炎症指标方面均显示出令人满意的结果。在丹麦,从 2012 年开始推荐儿童 AHO 的短期个体化治疗,实践表明,当根据临床反应和炎症指标进行个体化治疗时,缩短用药疗程是安全有效的,但对延误治疗(尤其是 >5 周)的儿童应慎重考虑^[24]。法国最近的一项研究显示,对大多数儿童 AHO 来说,15 d 的抗生素治疗就足够了^[25]。

目前,关于儿童 AHO 抗生素用药的总疗程尚存争议。虽然对于大多数病情不复杂的 AHO 患儿来说,短期抗生素治疗通常是安全可靠的,但有关新生儿、免疫功能低下、营养不良以及镰状细胞病患者短程用药的证据仍较缺乏。针对此类患儿,现阶段采用传统的抗菌方案可能更为合理。此外,当 AHO 合并其他感染导致 CRP 水平恢复缓慢时,适当延长用药时间也有助于更为有效地控制感染,降低复发风险。

4 MRSA 感染的治疗

当今时代,MRSA 所致骨髓炎在儿科人群中愈发常见。此外,产生 PVL 的金黄色葡萄球菌也逐渐出现在临床病例中^[26]。MRSA 的流行不仅使抗生素治疗方案发生了改变,而且严重影响了预后。相较于其他病原体,MRSA AHO 更具侵袭性和复杂性,患儿往往体温及炎症标志物水平更高、住院时间更长、手

术清创概率大幅增加^[27, 28]。同时还可能伴随有各种并发症,如多器官功能衰竭、深静脉血栓形成、败血症肺栓塞、多灶性感染、骨膜下脓肿及骨折等^[29-31]。

在 MRSA-AHO 中,克林霉素和万古霉素作为治疗 MRSA 感染的经典药物,目前仍为一线选择。美国传染病学会(Infections Diseases Society of America, IDSA) MRSA 感染治疗指南建议^[32]:克林霉素应考虑用于耐药风险低且病情稳定的儿童 AHO 的经验性治疗;对于病情严重的患儿,以及克林霉素耐药普遍存在的地区,应首选万古霉素。目前关于万古霉素治疗儿童 AHO 的最佳剂量、频率及最适血药谷浓度等研究相对有限。IDSA MRSA 治疗指南建议^[32]:对于患有严重或侵袭性 AHO 的患儿,可静脉注射万古霉素 15 mg/(kg·次)、1 次/6 h,且血药谷浓度应维持在 15~20 mg/L。但应注意,在整个治疗过程中要密切监测不良反应,特别是急性肾损伤。

当因细菌耐药或不良反应等导致上述药物无法使用时,利奈唑胺、达托霉素及头孢洛林酯是可靠的替代品。利奈唑胺对革兰氏阳性菌有良好的抗菌活性,已被有效地用于儿童 AHO 的治疗^[33]。值得注意的是,该药具有潜在毒性(如骨髓抑制、周围神经病变、视神经炎等)且价格相对昂贵。多项报道使用了使用达托霉素对儿童 MRSA-AHO 的成功治疗^[34-36]。最近的一项多中心随机对照试验表明,与对照药物治疗组相比,接受达托霉素治疗的 AHO 患儿获得了同样满意的疗效^[37]。头孢洛林酯是一种独特的 β -内酰胺类抗生素,具有抗 MRSA 活性。目前,关于该药用于 MRSA-AHO 的证据仅限于病例报告^[38]。除上述药物外,新型长效脂糖肽类抗生素如达巴万星和奥利万星也显示出治疗 MRSA 感染的初步疗效^[39]。

关于 MRSA-AHO 的给药途径及治疗疗程等相关问题,ESPID 指南指出^[6]:对于 MRSA 所致儿童 AHO,建议进行长疗程的静脉抗生素治疗(通常为 4~6 周),当考虑停药时,患儿大多数症状应消失且 CRP 水平恢复正常。此外, IDSA MRSA 感染治疗指南给出了相似的建议,提倡对 MRSA-AHO 患儿进行个体化治疗,治疗疗程通常至少为 4~6 周^[32]。当前,在获得足够有力的前瞻性临床试验数据之前,相对保守的治疗方案可能更为安全可靠。

5 总结与展望

AHO 是一种较为常见但严重的儿童骨感染疾病,金黄色葡萄球菌仍为该病最常见的病原体。近年来,临床医师在简化儿童 AHO 治疗方面取得了长足

进步，但关于哪些诊断方法和临床参数可指导患儿安全有效地过渡至口服治疗，以及抗生素应用的总疗程等问题尚缺乏统一意见。最新的证据表明，对于大多数病情不复杂的儿童 AHO，结合其良好的临床反应和积极的炎症指标变化趋势，早期转向口服治疗同时适当缩短用药疗程是安全可靠的。本文结

合以往研究，对有关儿童 AHO 的全身抗生素治疗方案进行了简要总结（图 1）^[7, 40]，进一步的临床试验将为医师提供更多参考。此外，细菌耐药模式的不断演进是治疗 AHO 的另一重大挑战，在应用传统药物的基础上，亟需开展有关新型药物的深入临床研究。

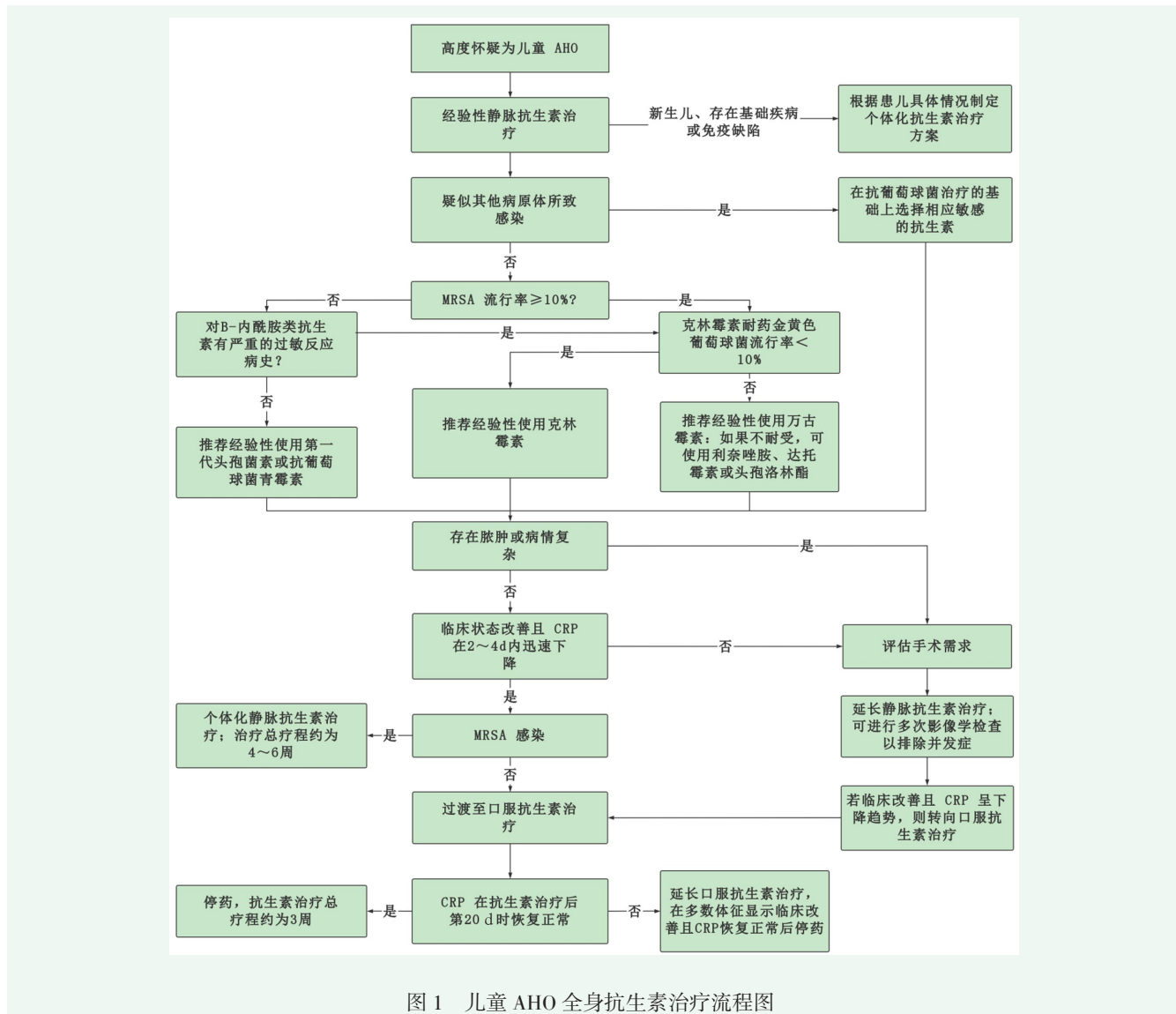


图 1 儿童 AHO 全身抗生素治疗流程图

参考文献

[1] Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and joint infections in children: acute hematogenous osteomyelitis [J]. Indian J Pediatr, 2016, 83 (8): 817-824.
 [2] 陈东旭, 薄占东. 骨髓炎的治疗现状及进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20 (3): 224-227.
 [3] Autore G, Bernardi L, Esposito S. Update on acute bone and joint infections in paediatrics: a narrative review on the most recent evidence-based recommendations and appropriate antimicrobial therapy [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9 (8): 486.
 [4] 王兴义. 我国骨髓炎的现状与对策 [J]. 中国矫形外科杂志, 2008, 16 (4): 316-318.

[5] El-Sobky T, Mahmoud S. Acute osteoarticular infections in children are frequently forgotten multidisciplinary emergencies: beyond the technical skills [J]. EFORT Open Rev, 2021, 6 (7): 584-592.
 [6] Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et al. Bone and joint infections [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36 (8): 788-799.
 [7] Peltola H, Paakkonen M. Acute osteomyelitis in children [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (4): 352-360.
 [8] DeMarco G, Chargui M, Coulin B, et al. Kingella kingae osteoarticular infections approached through the prism of the pediatric orthopedist [J]. Microorganisms, 2021, 10 (1): 25.
 [9] Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, et al. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood—a prospective quasi-randomized controlled trial [J]. Clin

- Microbiol Infect, 2012, 18 (6) : 582-589.
- [10] Dubnov-Raz G, Scheuerman O, Chodick G, et al. Invasive *Kingella kingae* infections in children: clinical and laboratory characteristics [J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (6) : 1305-1309.
- [11] Kao CM, Yee ME, Maillis A, et al. Microbiology and radiographic features of osteomyelitis in children and adolescents with sickle cell disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67 (10) : e28517.
- [12] Yeo A, Ramachandran M. Acute haematogenous osteomyelitis in children [J]. *BMJ*, 2014, 348 : g66.
- [13] Hernigou P, Daltro G, Flouzat-Lachaniette CH, et al. Septic arthritis in adults with sickle cell disease often is associated with osteomyelitis or osteonecrosis [J]. *Clin Orthop*, 2010, 468 (6) : 1676-1681.
- [14] Paakkonen M, Kallio MJ, Kallio PE, et al. Significance of negative cultures in the treatment of acute hematogenous bone and joint infections in children [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013, 2 (2) : 119-125.
- [15] Keren R, Shah SS, Srivastava R, et al. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169 (2) : 120-128.
- [16] Yi J, Wood JB, Creech CB, et al. Clinical epidemiology and outcomes of pediatric musculoskeletal infections [J]. *J Pediatr*, 2021, 234 (2) : 236-244.
- [17] Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, et al. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children [J]. *J Pediatr Orthop*, 2009, 29 (5) : 518-525.
- [18] Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, et al. Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (4) : e821-e828.
- [19] Islam S, Biary N, Wrotniak B. Favorable outcomes with early transition to oral antibiotics for pediatric osteoarticular infections [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019, 58 (6) : 696-699.
- [20] Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, et al. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29 (12) : 1123-1128.
- [21] Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects [J]. *N Engl J Med*, 1970, 282 (4) : 198-206.
- [22] Green JH. Cloxacillin in treatment of acute osteomyelitis [J]. *Br Med J*, 1967, 2 (5549) : 414-416.
- [23] Cortes-Penfield NW, Kulkarni PA. The history of antibiotic treatment of osteomyelitis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (5) : z181.
- [24] Nielsen AB, Nygaard U, Hoffmann T, et al. Short individualised treatment of bone and joint infections in danish children [J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104 (2) : 205-206.
- [25] Filleron A, Laurens ME, Marin G, et al. Short-course antibiotic treatment of bone and joint infections in children: a retrospective study at Montpellier University Hospital from 2009 to 2013 [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74 (12) : 3579-3587.
- [26] Congedi S, Minotti C, Giaquinto C, et al. Acute infectious osteomyelitis in children: new treatment strategies for an old enemy [J]. *World J Pediatr*, 2020, 16 (5) : 446-455.
- [27] Hawkshead JR, Patel NB, Steele RW, et al. Comparative severity of pediatric osteomyelitis attributable to methicillin-resistant versus methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* [J]. *J Pediatr Orthop*, 2009, 29 (1) : 85-90.
- [28] Giordano M, Aulisa AG, Guzzanti V, et al. Managing of musculoskeletal infections in children [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (2 Suppl) : 179-186.
- [29] Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, et al. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines [J]. *J Pediatr Orthop*, 2008, 28 (7) : 777-785.
- [30] Belthur MV, Birchansky SB, Verdugo AA, et al. Pathologic fractures in children with acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94 (1) : 34-42.
- [31] 张先慧, 谭慧英. 小儿骨关节感染研究的新进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22 (4) : 332-336.
- [32] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52 (3) : e18-e55.
- [33] Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26 (11) : 985-988.
- [34] Erturan G, Holme H, Smith R, et al. Successful use of daptomycin in Pantone-Valentine leucocidin positive *Staphylococcus aureus* paediatric osteomyelitis [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2012, 3 (7) : 238-241.
- [35] Billups KL, Stultz JS. Successful daptomycin use in a pediatric patient with acute, bilateral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20 (5) : 397-402.
- [36] Syriopoulou V, Dailiana Z, Dmitriy N, et al. Clinical experience with daptomycin for the treatment of gram-positive infections in children and adolescents [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35 (5) : 511-516.
- [37] Bradley JS, Arrieta AC, Digtyar VA, et al. Daptomycin for pediatric gram-positive acute hematogenous osteomyelitis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39 (9) : 814-823.
- [38] Williams AW, Newman PM, Ocheltree S, et al. Ceftaroline fosamil use in 2 pediatric patients with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20 (6) : 476-480.
- [39] DeRonde KJ, Giroto JE, Nicolau DP. Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: a focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, current and emerging therapies [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (10) : 1021-1037.
- [40] McNeil JC. Acute hematogenous osteomyelitis in children: clinical presentation and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13 : 4459-4473.

(收稿:2021-12-08 修回:2022-08-23)
(同行评议专家:薛云 沈伟伟)
(本文编辑:宁桦)