

复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗 复杂皮肤软组织感染的疗效观察

杨晓静¹ 冯冬梅¹ 周向昭¹ 陈雷刚¹ 韩旭颖² 吴远慧¹ 温 杰¹

(1. 河北北方学院附属第一医院皮肤科, 张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院微生物科, 张家口 075000)

【摘要】目的 观察复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗复杂皮肤软组织感染(cSSTI)的临床疗效。**方法** 选择2018年1月—2019年12月在河北北方学院附属第一医院接受治疗的cSSTI患者80例,按随机数字表法分为观察组、对照组各40例。所有对象均给予敏感抗生素治疗,观察组联合复方黄柏液涂剂治疗,连续用药14 d。对比2组疗效、治疗前后主要症状积分、典型症状明显缓解时间、治疗前后炎症指标[血清降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6、C反应蛋白(CRP)]、不良反应。**结果** 观察组愈显率、总有效率均高于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组红、肿、热、痛主要症状评分均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$)。观察组红肿、疼痛明显缓解时间及皮温明显下降时间均短于对照组($P<0.05$)。治疗后,2组PCT、IL-6及CRP水平均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$)。2组治疗过程中均未出现明显不良反应及肝肾功能检查异常。**结论** 复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗cSSTI的疗效高于单纯敏感抗生素治疗,且能快速缓解患者临床症状,减轻炎症反应。

【关键词】 复方黄柏液涂剂;敏感抗生素;复杂皮肤软组织感染

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.09.009

皮肤及软组织感染(SSTI)是由化脓性致病菌侵袭表皮、真皮以及皮下组织后引发的一种炎症性疾病,主要表现为病变部位红肿、疼痛,部分患者可伴发热或白细胞增高等^[1],严重者可致四肢残疾乃至死亡^[2]。根据SSTI临床特征及复杂程度可分为单纯SSTI与复杂SSTI(cSSTI),其中cSSTI系指在特殊来源感染或机会致病情况下皮肤屏障破坏引发的感染,如外伤、术后切口、糖尿病、化疗等^[3]。在治疗上,对于浅表而单纯的SSTI可给予局部护理而不使用抗生素,但cSSTI一般需给予抗生素进行抗感染治疗,通过药敏试验给予敏感抗生素治疗则能有效控制感染^[4]。除了给予西药治疗外,辅助给予中药外治在治疗SSTI中占有重要地位^[5]。复方黄柏液涂剂为纯中药制剂,由黄柏、金银花、连翘、蒲公英、蜈蚣组成,具有清热解毒、消肿止痛、杀菌止痒等功效,适用于感染性皮肤病。本研究采用复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗cSSTI,并观察其疗效。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择2018年1月—2019年12月在河北北方学院附属第一医院接受治疗的cSSTI患者80例,按随机数字表法分为观察组、对照组各40例。观察组男22例,女18例;年龄23~85岁,平均 (61.34 ± 8.27) 岁;蜂窝织炎13例,丹毒9例,皮肤脓肿8例,皮肤溃疡7例,烧伤感染3例;合并高血压8例,糖尿病7例。对照组男24例,女16例;年龄21~84岁,平均 (60.45 ± 9.33) 岁;蜂窝织炎15例,丹毒8例,皮肤脓肿9例,皮肤溃疡6例,烧伤感染2例;合并高血压6例,糖尿病6例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会通过(K2018097)。

1.2 诊断标准

参照《皮肤及软组织感染诊断和治疗共识》^[6]中cSSTI诊断标准:病变部位表现为红、肿、热、痛,部分可伴发热或血白细胞增高,且具有明显

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20190896);张家口市科学技术和地震局项目(1821063D)

作者简介:杨晓静,女,40岁,硕士,副主任医师。研究方向:皮肤病与性病。

引用格式:杨晓静,冯冬梅,周向昭,等.复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗复杂皮肤软组织感染的疗效观察[J].北京中医药,2023,42(9):975-978.

的基础疾病,或明确创伤(包括咬伤)等。

1.3 纳入标准

无已知复方黄柏液涂剂和敏感抗菌药物使用禁忌证;年龄 ≥ 18 岁,性别不限;血糖、血压控制在达标水平;自愿签署知情同意书;停用原抗感染药物 12 h 后改为敏感抗生素治疗。

1.4 排除标准

合并其他感染性疾病;合并自身免疫性疾病;患有精神疾病、造血系统疾病或恶性肿瘤;伴有心、脑、肺、肝、肾等重要器官功能障碍;近 3 个月内有免疫抑制剂、糖皮质激素等免疫调节药物使用史;正在参加其他临床试验;妊娠及哺乳期女性。

2 治疗与观察方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组:给予敏感抗生素治疗,具体方法参照《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》^[7],结合受试者病史、临床症状、细菌培养及药敏试验等,选择敏感抗生素进行抗感染治疗。对于感染局部破溃处给予聚维酮碘消毒或外科换药。

2.1.2 观察组:在对照组治疗基础上,联合复方黄柏液涂剂(山东汉方制药有限公司,批号 201711063、201901075,100 mL/瓶)治疗。使用方法:将纱布按照感染创面大小叠成 8 层厚,于复方黄柏液涂剂中充分浸泡后取出,拧至不滴药液,敷于患处,20 min/次,3 次/d。连续用药 14 d。

治疗期间 2 组均不给予其他相关治疗,并积极控制血糖、血压,适当活动,控制饮食。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 症状积分比较^[8]:治疗前后对 2 组局部红、肿、热、痛症状,按照 4 级评分法,将各项症状按无、轻、中、重程度分别计 0、2、4、6 分。

2.2.2 典型表现明显缓解时间统计:记录红肿、疼痛的明显缓解时间及皮温明显下降时间。

2.2.3 炎症指标:治疗前后采集受检者空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 13.5 cm,取上清液分装,-80℃冻存;使用天津博奥赛斯生物产的 Axceed 200T 型化学发光免疫分析仪及免疫化学发光法(试剂盒均购自南京基蛋生物)检测血清降钙素原(PCT),使用德国 BMG Labtech 公司产的 FLUOstar Omega 型酶标仪及酶联免疫法(试剂盒由上海仁捷生物提供)测定血清

白细胞介素(IL)-6,使用桂林优利特公司产的 URIT-8031 型生化分析仪及免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白(CRP),试剂盒均购自厦门英科新创,按说明书操作。

2.2.4 不良反应:记录治疗过程中 2 组患者的不良反应发生情况,并定期进行肝肾功能检查,观察记录是否有肝肾功能损伤。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。计数资料用例数和百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 疗效观察

3.1 临床疗效判定标准

参照文献[8-9]拟定临床疗效判定标准。痊愈:皮损消退,局部红、肿、热、痛消失,体温、白细胞计数以及中性粒细胞计数恢复正常,细菌培养呈阴性;显效:皮损消退 60%~90%,局部红、肿、热、痛基本消失或显著缓解,体温、血常规正常,细菌培养呈阴性;有效:皮损消退 30%~59%,局部红、肿、热、痛有所缓解,体温和(或)血常规改善但仍未恢复正常,细菌培养呈阳性或阳、阴性交替。无效:未达上述标准或感染加重。愈显率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times$ 100%;总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

3.2 结果

3.2.1 2 组临床疗效比较:观察组愈显率、总有效率均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	愈显率	总有效率
观察组	40	12	18	7	3	(75.00)	(92.50)
对照组	40	8	12	9	11	(50.00)	(72.50)
χ^2 值						5.333	5.541
P 值						<0.05	<0.05

3.2.2 2 组治疗前后主要症状积分比较:治疗前,2 组红、肿、热、痛积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组红、肿、热、痛积分均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

3.2.3 2 组典型症状明显缓解时间比较:观察组

表 2 2 组治疗前后主要症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	红	肿	热	痛
观察组	40	治疗前	4.1±0.7	4.1±0.7	4.5±0.8	4.6±0.8
		治疗后	1.1±0.5**	1.5±0.4**	1.3±0.4**	1.7±0.5**
对照组	40	治疗前	4.1±0.7	4.1±0.7	4.5±0.9	4.6±0.8
		治疗后	2.3±0.5*	2.5±0.4*	2.5±0.4*	3.1±0.6*

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

红肿、疼痛缓解时间及皮温下降时间均短于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组典型症状明显缓解时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	红肿明显 缓解时间	疼痛明显 缓解时间	皮温明显 下降时间
观察组	40	4.05±0.72	3.41±0.80	3.22±0.64
对照组	40	6.12±0.85	6.72±1.13	7.64±1.32
t 值		11.753	15.120	19.056
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

3.2.4 2 组治疗前后血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较: 治疗前, 2 组 PCT、IL-6 及 CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 2 组 PCT、IL-6 及 CRP 水平均较治疗前降低 ($P<0.05$), 且观察组均低于对照组 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组治疗前后血清 PCT、IL-6 和 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PCT($\mu\text{g/L}$)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)
观察组	40	治疗前	0.62±0.09	30.75±4.76	34.42±5.11
		治疗后	0.27±0.04**	11.23±2.83**	14.43±3.12**
对照组	40	治疗前	0.61±0.11	29.31±4.22	33.86±4.82
		治疗后	0.34±0.05*	17.45±3.46*	18.82±3.45*

与治疗前相比, * $P<0.05$; 与对照组比较, # $P<0.05$

3.2.5 2 组不良反应比较: 2 组治疗过程中均未出现明显不良反应及肝肾功能检查异常。

4 讨论

SSTI 临床十分多见, 1 项来源于 Healthcore 数据库的大规模研究显示^[10], SSTI 的发病率可达 4.846%, 且在全球范围内其发病率呈明显升高趋势。目前临床针对 SSTI 的治疗仍以抗生素抗感染为主, 但随着广谱抗生素的大量使用, 导致细菌菌谱发生改变, 耐药菌株越来越多, 使得创面治疗难度加大, 如感染铜绿假单胞菌以及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的难愈性创面, 抗生素治疗效果不佳^[11]。由于 cSSTI 病情复杂, 治疗困

难。基于此, 本研究对 cSSTI 先进行了病原菌分离鉴定与药敏试验, 再根据药敏试验结果选择敏感抗生素治疗, 以减少耐药导致的治疗失败。

cSSTI 属中医学“疮疡”等范畴, 致病因素包括内伤 (饮食不节、情志内伤等)、外感 (六淫邪毒、创伤等) 两大类, 外邪所致疮疡以“火毒”“热毒”多见。中医学认为, 该病的发生主要因热毒、火毒侵袭人体, 致使局部气滞血瘀, 脉络痹阻, 继而出现肿痛症状, 随着病情进展, 热毒深壅, 滞而不散, 热盛肉腐, 肉腐则化脓, 即出现脓肿。中医采用清热解毒、消肿止痛药物外敷多可奏效。复方黄柏液涂剂由黄柏、金银花、连翘、蒲公英、蜈蚣组成, 临床多用于疮疡溃后、伤口感染等感染性皮肤病的治疗。方中黄柏具有疗疮解毒、清热燥湿之功, 连翘具有清热解毒、消肿祛瘀之效, 二者相须为用, 共为君药。金银花清热凉血、疏风散热, 为臣药, 与连翘配伍使用, 既可透热达表, 亦可清里热而解毒, 可使清热解毒之力倍增。蒲公英为佐药, 具有清热解毒、消痛散结之功。蜈蚣息风镇痉、通络止痛、攻毒散结, 为使药。诸药合用, 共奏清热解毒、消肿止痛、祛腐生肌等功效。现代药理研究证实^[12-14], 黄柏、金银花、连翘、蒲公英均有明显的抗炎、抗感染等药理活性; 黄柏含有的黄柏碱、小檗碱等生物碱成分具有抗炎、抗菌、解热、抗氧化等药理作用, 对于渗出性皮肤病能起到消炎、止痛、收敛等作用, 且能改善局部微循环, 促进血管新生; 连翘、金银花能缓解黏膜水肿; 蜈蚣能改善血液循环, 降低血液黏度, 促进局部微循环。此外王宁等^[15]报道显示, 复方黄柏液涂剂能有效促进糖尿病足感染 MRSA 的创面愈合, 促进症状缓解。汤灵娇等^[16]研究表明, 复方黄柏液涂剂可促进肛周脓肿术后创面愈合, 缩短创面愈合时间。可见, 复方黄柏液涂剂对糖尿病足感染、手术切口感染等 cSSTI 具有确切的治疗效果。

本研究中, 观察组患者采用复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗后愈显率及总有效率分别为 75.00%、92.50%, 均高于对照组。且观察组治疗后红、肿、热、痛积分均较对照组低, 红肿、疼痛的明显缓解时间以及皮温明显下降时间均显著短于对照组。提示复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗 cSSTI 相对于单用敏感抗生素治疗能有效提高临床疗效, 加快患者红肿、疼痛等临床症状的

缓解,促进皮温降低,从而促进创口愈合。

在 cSSTI 发生发展过程中,炎症反应起重要作用,随着感染加重,各种血清炎症指标水平异常升高,通过检测血清炎症标志物有利于评价病情严重程度以及临床治疗效果。PCT 是降钙素的前肽,是诊断细菌感染的可靠标志物,其生成不依赖于降钙素,而与细菌感染内毒素以及炎症介质的释放密切相关。正常情况下,血清 PCT 含量很低,一旦机体受到细菌侵袭,可致血清 PCT 水平迅速升高,且随感染程度的加重而升高越明显。研究证实,通过检测 PCT 可评估感染严重程度,并可用于指导抗生素的使用,评价预后^[17]。CRP 是一种急性时相蛋白,是反映机体炎症的敏感指标,其波动幅度与机体内感染程度亦呈明显正相关,可用于评价感染的早期治疗效果。IL-6 是一种多效细胞因子,主要由单核或巨噬细胞、纤维母细胞等产生,当机体发生感染后其水平可异常升高。IL-6 还可刺激 CRP 等急性期蛋白质的合成,加重炎症反应。本研究结果显示,2 组治疗后血清 PCT、IL-6 及 CRP 水平均较治疗前显著降低,但均以观察组的下降更显著。提示复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗能进一步下调 cSSTI 患者机体内相关炎症标志物的水平,促进炎症反应缓解。

综上所述,与单用敏感抗生素治疗相比,复方黄柏液涂剂联合敏感抗生素治疗 cSSTI 能有效提高临床疗效,加快红、肿、热、痛等体征的消退,下调血清 PCT、IL-6 和 CRP 水平,促进炎症反应的缓解,加快感染创面愈合,且治疗过程中未见明显不良反应,安全性高,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] HATLEN TJ, MILLER LG. Staphylococcal skin and soft tissue infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021,35(1): 81-105.
- [2] BARBIER F, TIMSIT JF. Risk stratification for multidrug-resistant bacteria in patients with skin and soft tissue infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(2): 137-145.
- [3] BUONOMO AR, MARAOLO AE, SCOTTO R, et al. Efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam as

therapeutic option for complicated skin and soft tissue infections by MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* in patients with impaired renal function: a case series from a single-center experience[J]. Infection, 2020, 48(2): 303-307.

- [4] YADAV K, NATH A, SUH KN, et al. Treatment failure definitions for non-purulent skin and soft tissue infections: a systematic review[J]. Infection, 2020,48(1): 75-83.
- [5] 龚燕婷,罗婉琦,黄秋如.六合丹外敷治疗对皮肤软组织感染患者疼痛程度及疗效的影响[J]. 四川中医, 2020,38(4):146-149.
- [6] 中国医师协会皮肤科分会. 皮肤及软组织感染诊断和治疗共识[J]. 临床皮肤科杂志,2009,38(12):810-812.
- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:69.
- [8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准:ZY/T001.1~001.9-94 [S]. 南京:南京大学出版社,1994:38,118.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:81.
- [10] MILLER LG, EISENBERG DF, LIU H, et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-2010[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15:362.
- [11] WATKINS RR, DAVID MZ. Approach to the patient with a skin and soft tissue infection[J]. Infect Dis Clin North Am, 2021,35(1):1-48.
- [12] 肖芳,翟丽杰,柴劲. 一测多评法测定复方黄柏液涂剂中 8 种活性成分[J]. 中国药师,2019,22(5):955-959.
- [13] 冯媛,牛敏格,张清清. 关黄柏化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药,2021,23(8):1486-1498.
- [14] 连晓彤,袁涛,王乐伟,等. 微型皮嵌入植皮后负压滴灌复方黄柏液对Ⅲ、Ⅳ期压疮愈合的影响[J]. 北京中医药,2022,41(6):659-661.
- [15] 王宁,高岩,连晓彤,等. 复方黄柏液涂剂治疗糖尿病足溃疡感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床观察[J]. 中国新药杂志,2019,28(19):2391-2394.
- [16] 汤灵娇,何羽,姚齐贤. 复方黄柏液对肛周脓肿术后创面愈合的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(6):668-670,689.
- [17] 王天怡,张秉新. 紫草制剂外用治疗皮肤病的临床及实验研究进展[J]. 北京中医药,2022,41(3):339-342.

Therapeutic effect of complex skin and soft tissue infection treated with compound Huangbai liquid Coating in combination with sensitive antibiotics

YANG Xiao-jing, FENG Dong-mei, ZHOU Xiang-zhao, CHEN Lei-gang, HAN Xu-ying, WU Yuan-hui, WEN Jie

(收稿日期: 2022-12-06)