

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.003

外用康复新液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗对葡萄球菌烫伤样皮肤综合征患儿对血清炎症因子及免疫功能的影响^{*}

尚高峰¹, 王炳征², 韩伟波², 李 静^{3△}, 袁绿益⁴

1. 陕西省武功县人民医院检验科, 陕西咸阳 712200; 2. 陕西省武功县人民医院儿科, 陕西咸阳 712200; 3. 西安国际医学中心医院小儿内科, 陕西西安 710100; 4. 药用美洲大蠊四川省重点实验室, 四川成都 610000

摘 要:目的 探讨外用康复新液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗对葡萄球菌烫伤样皮肤综合征(SSSS)患儿对血清炎症因子与免疫功能的影响。方法 选择2018年1月至2021年12月陕西省武功县人民医院儿科与西安国际医学中心医院小儿内科收治的SSSS住院患儿90例作为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组45例。两组患儿均给予清洁创面褶皱部糜烂皮肤及对症支持治疗。对照组给予哌拉西林钠他唑巴坦钠100 mg/(kg·d)加入0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,3次/天,治疗7~14 d为1个疗程;治疗组在给予哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗基础上采用消毒棉签蘸取康复新液外涂创面后暴露,4次/天,治疗7~14 d为1个疗程。比较两组患儿临床疗效、炎症因子[包括C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和血清淀粉样蛋白A(SAA)]及免疫功能(包括CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺)、不良反应发生情况等。结果 治疗组患儿总有效率高于对照组,退热、皮疹消退、尼氏征转阴、治愈时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿治疗后CRP、PCT、SAA、CD8⁺水平均比治疗前降低,CD3⁺、CD4⁺水平均比治疗前升高,且治疗组患儿治疗后CRP、PCT、SAA、CD8⁺水平均低于对照组,CD3⁺、CD4⁺水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿不良反应发生率均较低(13.3% vs. 11.1%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 外用康复新液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗小儿SSSS安全性高,能下调炎症因子水平及显著改善免疫功能,加速皮损愈合,缩短疗程。

关键词:康复新液; 哌拉西林钠他唑巴坦钠; 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征; 炎症因子; 免疫功能; 儿童

中图分类号:R725

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)11-1515-04

Effect of external kangfuxin solution combined with piperacillin sodium and tazobactam sodium on serum inflammatory factors and immune function of staphylococcal scalded skin syndrome in children^{*}

SHANG Gaofeng¹, WANG Bingzheng², HAN Weibo², LI Jing^{3△}, YUAN Luyi⁴

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wugong County, Xianyang, Shaanxi 712200, China; 2. Department of Pediatrics, People's Hospital of Wugong County, Xianyang, Shaanxi 712200, China; 3. Department of Pediatrics, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China; 4. Sichuan Key Laboratory of Periplaneta Americana for Medicinal Use, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of external kangfuxin solution combined with piperacillin sodium tazobactam sodium on serum inflammatory factors and immune function of staphylococcal scalded skin syndrome(SSSS) in children. **Methods** A total of 90 hospitalized children with SSSS admitted to the Department of Pediatrics of People's Hospital of Wugong County and the Department of Pediatrics of Xi'an International Medical Center Hospital in Shaanxi Province from January 2018 to December 2021 were selected as the study objects and divided into the treatment group and the control group by using the random number table method, with 45 cases in each group. Children in both groups were given cleaning of the skin erosion of wound fold and symptomatic supportive treatment. The control group was given piperacillin sodium tazobactam sodium 100 mg/(kg·d) which was added to 0.9% sodium chloride injection by intravenous drip, 3 times a day for 7—14 days of treatment as a course of treatment. Based on giving piperacillin sodium tazobactam sodium treatment, the treatment group adopted disinfection cotton swabs dipped in kangfuxin solution external coat-

^{*} 基金项目:四川省科学技术厅研究应用成果转化示范项目(2018CC0034)。

作者简介:尚高峰,男,副主任技师,主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:709433576@qq.com。

ing wound exposure, 4 times a day for 7—14 days of treatment as a course of treatment. The clinical efficacy, inflammatory factors [including C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and serum amyloid A (SAA)], immune function (including $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the treatment group was higher than that in the control group, the fever remission, rash regression, negative change of Nikolsky's sign and cure time were all shorter than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the CRP, PCT, SAA, $CD8^+$ levels in both groups decreased compared with before treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$ levels in both groups increased compared with before treatment, and the CRP, PCT, SAA, $CD8^+$ levels in the treatment group were lower than those in the control group, and the $CD3^+$, $CD4^+$ levels were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was lower in both groups (13.3% vs. 11.1%), and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The external kangfuxin solution combined with piperacillin sodium tazobactam sodium in the treatment of children with SSS has high safety, it can down-regulate inflammatory factor levels and significantly improve immune function, accelerate the healing of skin lesions, shorten the course of treatment.

Key words: kangfuxin solution; piperacillin sodium tazobactam sodium; staphylococcal scalded skin syndrome; inflammatory factors; immune function; children

葡萄球菌烫伤样皮肤综合征(SSSS)是由凝固酶阳性噬菌体Ⅱ组71型的葡萄球菌产生的表皮剥脱毒素所致^[1],发病前常伴有上呼吸道感染、咽鼻耳等处的化脓性感染,有脓疱疮接触史及免疫功能低下者为诱因,可并发脓肿坏疽、败血症、感染性休克等。儿童发病率高与自身对葡萄球菌表皮剥脱毒素免疫缺乏及肾脏功能发育不成熟不能完全清除毒素有关^[2]。因此,早期诊断、加强局部皮损的处理及合理应用敏感、足量、有效的抗菌药物治疗尤为关键^[3]。目前,治疗方式除选用对金黄色葡萄球菌敏感的抗菌药物和常规皮损处消毒处理外,尚无疗效明确的皮损处局部外用药物。康复新液具有祛痂疮生肌作用,填补了SSSS外用药物的空白。陕西省武功县人民医院与西安国际医学中心医院采用外用康复新液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗儿童SSSS的临床疗效显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2021年12月陕西省武功县人民医院儿科与西安国际医学中心医院小儿内科收治的SSSS住院患儿90例作为研究对象,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组45例。治疗组男29例,女16例;年龄2个月至13岁,平均 (3.13 ± 0.32) 岁;平均病程 (4.63 ± 0.78) d。对照组男27例,女18例;年龄2.5个月至14岁,平均 (3.21 ± 0.38) 岁;平均病程 (4.86 ± 0.46) d。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合SSSS临床诊断标准^[4];(2)年龄2个月至14岁;(3)可收集到完整的检查和治疗资料。排除标准:(1)对本研究治疗药物过敏;(2)严重肝、肾功能不全;(3)合并内分泌性疾病、血液病、恶性肿瘤、其他皮肤病等;(4)对本研究不依从、失访或其他

治疗措施影响研究效果。本研究通过陕西省武功县和西安国际医学中心医院伦理委员会审批(审批编号:2018临审字第003号、LL018012号);与患儿父母签署知情同意书。

1.2 方法 两组患儿均给予清洁全身褶皱部糜烂皮肤及对症支持治疗。对照组给予哌拉西林钠他唑巴坦钠(江苏海宏制药有限公司,国药准字H20130131,每支1.25 g)100 mg/(kg·d)加入0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,3次/天,7~14 d为1个疗程;治疗组在给予哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗基础上采用消毒棉签蘸取康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司,国药准字Z51021834,每瓶50 mL)外涂创面后暴露,4次/天,7~14 d为1个疗程。

1.3 疗效判断标准^[5] (1)显效:体温正常,皮损消退,触痛完全消失,尼氏征转阴,无新发皮损,未发生并发症;(2)有效:体温正常,尼氏征转阴,皮损部分结痂,触痛消退减轻,未发生并发症;(3)无效:体温未正常,尼氏征阳性,皮损及触痛无消退,发生并发症。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标 (1)观察两组患儿临床疗效。(2)观察两组患儿相关指标,包括退热、皮疹消退、尼氏征转阴、治愈时间等。(3)观察两组患儿炎症因子[包括C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和血清淀粉样蛋白A(SAA)]及免疫功能(包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$)水平。采集两组患儿治疗前、治疗14 d后清晨空腹外周静脉血5 mL,采用免疫比浊法测定CRP水平、采用放射免疫分析法测定PCT水平,采用固相双抗体夹心法测定SAA水平,采用流式细胞仪测定免疫功能指标水平。(4)观察两组患儿不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用SPSS23.0软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比

较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿临床疗效比较 治疗组患儿总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = -7.730, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿临床疗效比较[n(%)]					
组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	42(93.3)	2(4.4)	1(2.2)	44(97.8)
对照组	45	35(77.8)	4(8.9)	6(13.3)	39(86.7)

2.2 两组患儿相关指标水平比较 治疗组患儿退热、皮疹消退、尼氏征转阴、治愈时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较 两组患儿治疗前 CRP、PCT、SAA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后 CRP、PCT、

SAA 水平均比治疗前降低,且治疗组患儿治疗后 CRP、PCT、SAA 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患儿相关指标水平比较($\bar{x}\pm s, d$)					
组别	n	退热时间	皮疹消退时间	尼氏征转阴时间	治愈时间
治疗组	45	2.6±0.6	5.2±0.7	5.5±0.8	7.6±1.2
对照组	45	3.7±0.7	6.6±0.8	6.5±0.7	10.9±1.4
t		-8.611	-7.510	-5.723	-12.132
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组患儿治疗前后免疫功能指标水平比较 两组患儿治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患儿治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平比治疗前升高,CD8⁺ 水平比治疗前降低,且治疗组治疗后血清 CD3⁺、CD4⁺ 水平均高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组患儿治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)													
组别	n	CRP(mg/L)				PCT(ng/mL)				SAA(mg/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	45	40.14±5.49	6.64±1.61	38.334	<0.05	1.61±0.49	0.22±0.25	19.933	<0.05	143.10±22.40	10.80±5.78	38.580	<0.05
对照组	45	39.85±9.07	10.67±4.14	20.305	<0.05	1.64±0.31	0.41±0.35	16.014	<0.05	141.80±17.60	27.97±7.55	41.961	<0.05
t		0.033	36.863			0.139	8.684			0.092	146.631		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 4 两组患儿治疗前后免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s, \%$)													
组别	n	CD3 ⁺				CD4 ⁺				CD8 ⁺			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	45	39.85±3.35	67.23±3.41	-58.130	<0.05	29.51±3.21	45.84±2.62	32.161	<0.05	26.41±3.42	15.35±2.82	-37.760	<0.05
对照组	45	39.63±3.71	58.61±2.79	-40.381	<0.05	28.88±2.83	37.69±2.73	16.312	<0.05	26.52±3.26	22.31±3.31	-14.362	<0.05
t		0.761	21.420			1.542	26.310			1.282	24.413		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.5 两组患儿不良反应发生情况比较 两组患儿不良反应均较少,及时给予处理,不影响疗效。治疗组患儿中出现皮疹 2 例,呕吐 2 例,腹泻 1 例,发热 1 例,不良反应发生率为 13.3%(6/45);对照组患儿中出现腹泻 1 例,皮疹 2 例,粒细胞减少 1 例,腹痛 1 例,不良反应发生率为 11.1%(5/45)。两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 14.731, P > 0.05$)。

3 讨 论

儿童 SSSS 发病诱因为免疫系统不成熟或发病前伴有病毒感染等导致免疫功能紊乱,不能产生足量葡萄球菌剥脱毒素抗体,使血清水平升高而肾脏清除机制不成熟^[6]。原发感染灶释放一种可溶性表皮松解毒素,经血液循环到达皮肤靶部位,导致颗粒细胞桥

粒破坏黏附减少,表皮分离松解浅层坏死^[7]。皮损伤发生在口周和眼耳周,放射状皲裂似烫伤,从颈腋下皱褶部位波及躯干四肢远端有触痛。在大片红斑基础上出现松弛性水疱,尼氏征阳性,2~3 d 后皮损渗出减少,表皮逐渐剥脱,留有红色渗出性糜烂结痂^[8]。

康复新液为美洲大蠊提取物,具有散瘀化积祛痼疮、通利血脉养阴生肌等作用。含有能激活免疫活性增殖的多肽类、黏糖氨酸等成分,能促进皮肤碱性成纤维细胞生长因子的表达,促进转化表皮生长因子和黏膜上皮细胞增殖移行修复;保护溶酶体膜减少炎性渗出,抑制吞噬细胞功能,减轻内毒素发热对机体的损害,提高血清中溶酶体和备解素水平,提高脾脏内 T、B 淋巴细胞密度,促进免疫球蛋白形成^[9]。康复新液对葡萄球菌具有杀菌和抑菌作用,活化细胞免疫和

体液免疫功能,促进血管新生及肉芽组织融合生长,加速坏死组织脱落,对皮肤黏膜创面具有显著修复作用^[10]。在免疫调节中 CD4⁺ T 淋巴细胞参与 B 淋巴细胞分化并促进细胞和体液免疫应答,CRP、PCT、SAA 参与促炎反应,由 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 免疫细胞产生和调节^[11]。应用康复新液能减少抗菌药物的不合理使用,不产生耐药性,稳定性高,价格低廉,无刺激性及明显异味,外用创面具有凉爽感,患儿依从性好。

哌拉西林钠对 β -内酰胺酶稳定性差,他唑巴坦为半合成 β -内酰胺酶抑制剂,抑酶活性比舒巴坦钠强 10 倍以上,二者药物动力学代谢具有一致性,联合应用能有效增加哌拉西林对酶的稳定性^[10],对细菌的染色体或质粒介导进行抑制产 β -内酰胺酶的金黄色葡萄球菌细胞壁合成达到杀菌作用^[12],在组织间液、伤口的渗出液中具有较高水平,能清除体内葡萄球菌感染灶,终止表皮松解毒素产生,起到事半功倍的效果,其生物利用度及安全性高,对细菌的敏感性不会随着临床的应用而下降^[13]。

CRP 在细菌感染时与机体细胞膜的磷酸胆碱激活补体调节细胞吞噬功能,CRP 在 SSSS 中与免疫损伤的病情严重程度呈正比,由细菌内毒素引起巨噬细胞表达的诱导蛋白 PCT 特异性较 CRP 高。SAA 可诱导中性粒细胞迁移、浸润,抑制巨噬细胞清道夫受体的表达促进炎症反应,促进分泌组织因子和炎症介质,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等,急性炎症期上升幅度及灵敏度远远高于 CRP,恢复期 SAA、CRP 水平均迅速下降^[14]。本研究两组患儿治疗后 CRP、PCT、SAA 水平均比治疗前降低,且治疗组均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SAA 可结合 CPR、PCT 指导早期感染评估及抗菌药物的合理应用^[15]。

本研究结果显示,两组患儿治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平均比治疗前升高,CD8⁺ 水平均比治疗前降低,且治疗组患儿治疗后 CD3⁺、CD4⁺ 水平均高于对照组,CD8⁺ 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患儿随访期间免疫功能检测指标水平均在正常范围。治疗组患儿总有效率高于对照组,退热、皮疹消退、尼氏征转阴、治愈时间均短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。有研究表明,康复新液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗 SSSS 能明显下调 CRP、PCT、SAA 过度表达所致的机体损伤,增强细胞免疫调节功能发挥其抗感染的作用,快速缓解临床症状,缩短治愈时间^[16]。康复新液为抗炎活性强的中成药,因其可促进创面血管新生、改善微循环、提高淋巴细胞及血清溶菌酶活性成分、临床效果显著、不良反应少、安全性高、不产生耐药性,越来越受到临床医生的青睐^[5,17]。康复新液与哌拉西林钠他唑巴坦钠联合应用增强了抗菌效应,能提高机体免疫力,加速皮损愈合,缩短疗程,患儿依从性好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 杜晓,陈少秀,景海霞,等. 氯霉素泼尼松搽剂治疗葡萄球菌烫伤样皮肤综合征疗效观察[J]. 儿科学杂志,2020,26(3):13-15.
- [2] AJMI H, JEMMALI N, MABROUK S, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome: an uncommon symptomatology revealing an immune deficiency[J]. Arch Pediatr, 2018,25(2):126-128.
- [3] WANG Z, FEIG J L, MANNSCHRECK D B, et al. Antibiotic sensitivity and clinical outcomes in staphylococcal scalded skin syndrome[J]. Pediatr Dermatol, 2020, 37(1):222-223.
- [4] 任倩,周爱妍,吴丹,等. 儿童葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征临床及实验室特点分析[J]. 临床皮肤科杂志,2020,49(1):6-9.
- [5] 邱茜. 康复新液治疗新生儿葡萄球菌烫伤样皮肤综合征疗效观察[J]. 皮肤病与性病杂志,2017,40(2):258-259.
- [6] 邱建玲,黎雯,符艺影,等. MRSA 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(13):2020-2023.
- [7] LEUNG A K C, BARANKIN B, LEONG K F. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management[J]. World J Pediatr, 2018,14(2):116-120.
- [8] 郭小璇,李云玲. 儿童葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征 44 例临床分析[J]. 浙江医学,2019,41(22):2427-2429.
- [9] 柳玉强,窦元元. 益生菌联合康复新液治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察[J]. 检验医学与临床,2022,19(6):825-828.
- [10] 周大鹏,陈贵艳,周景霞,等. 哌拉西林/他唑巴坦钠治疗脓毒症的疗效[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(23):3553-3557.
- [11] 王芳,王婧,邓敏,等. 不同剂量康复新液对 II 期压疮患者临床疗效的研究[J]. 吉林医学,2020,41(1):238-241.
- [12] 马雪,寇国先. 痰热清联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗 AECOPD 的疗效分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(23):3481-3483.
- [13] 李媛媛,李沁原,张光莉,等. 儿童金黄色葡萄球菌脓毒症抗生素治疗现状分析[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(4):387-392.
- [14] 徐少林,罗柳春,傅锦坚. 金黄色葡萄球菌导致中国儿童皮损的流行率及分子遗传背景的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(2):475-480.
- [15] 郑小涛,李欠颖,曾慧,等. 临床药敏实验对葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征患儿使用抗菌药物的指导意义[J]. 实用药物与临床,2019,22(7):757-761.
- [16] 梅韬,郭普,韩洪方,等. 金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征患者临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(23):3580-3582.
- [17] 慕珍珍,崔丽霞,韩秀萍. 儿童金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征 228 例临床分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2018,32(2):175-178.