

萆薢渗湿汤联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗下肢丹毒的疗效及对血清细胞因子的影响

滕 林¹ 孙凤娟¹ 回雪颖²

(1 黑龙江中医药大学, 哈尔滨, 150040; 2 黑龙江中医药大学附属第二医院周围血管病科, 哈尔滨, 150040)

摘要 目的:探讨萆薢渗湿汤联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗下肢丹毒的疗效,检测其对血清指标的影响及治疗安全性。方法:选取2016年5月至2018年10月黑龙江中医药大学附属第二医院收治的下肢丹毒患者82例作为研究对象,按照随机数表法分为对照组和观察组,每组41例。对照组接受哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗,观察组在哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗基础上加入萆薢渗湿汤进行联合治疗,持续治疗2周。比较2组患者的治疗效果、症状体征积分值、血清学指标[一氧化氮(NO)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及药物不良反应发生率的差异。结果:治疗后,观察组患者的治疗有效率高于对照组患者;肤色、肿胀程度、肤温、自觉疼痛等症状体征积分值低于对照组患者;血清NO、IL-1 β 、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量低于对照组患者($P < 0.05$)。治疗期间,2组患者皮疹瘙痒、恶心呕吐、便秘腹泻等不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:萆薢渗湿汤治疗下肢丹毒的效果卓著,且具有良好的用药安全性。

关键词 下肢丹毒;萆薢渗湿汤;哌拉西林钠他唑巴坦钠;一氧化氮;炎症反应

Efficacy of BiXie Dampness-Percolating Decoction Combined with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium in Leg Erysipelas and Their Influence on Serum Cytokines

Teng Lin¹, Sun Fengjuan¹, Hui Xueying²

(1 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2 The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine Peripheral vascular disease, Harbin 150040, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of Xueyushi Decoction combined with piperacillin sodium and tazobactam sodium in the treatment of erysipelas of lower extremities, and to detect its influence on serum indexes and treatment safety. **Methods:** From May 2016 to Oct 2018, 82 patients with erysipelas of lower extremities were divided into control group and combination group by random number table. The control group received piperacillin sodium and tazobactam sodium, and the combination group received Xuoshi Decoction on the basis of piperacillin sodium and tazobactam sodium for 2 weeks. The therapeutic effect, symptom and sign integral value, serological indexes [nitric oxide (NO), interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)] and the incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the effective rate of treatment in the combined group was higher than that in the control group; the scores of symptoms and signs such as skin color, swelling degree, skin temperature and conscious pain were lower than those in the control group; the levels of serum NO, IL-1beta, IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha were lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment period, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions such as rash pruritus, nausea and vomitin g, constipation and diarrhea between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Xuanxueshi Decoction is effective in treating erysipelas of lower limbs and has good medication safety.

Key Words Leg erysipelas; BiXie Dampness-Percolating Decoction; Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium; NO; Inflammatory reaction

中图分类号: R275.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.047

丹毒是一种皮肤急性感染性疾病,以局部皮肤突然发红、颜色鲜艳并稍隆起、按压后褪色为主要临床表现,多伴有烧灼样痛、严重的红肿处可伴紫斑甚至脓疱,下肢是该病最常发生的部位^[1-2]。最新研究

指出丹毒是一种 β -溶血性链球菌感染导致的网状淋巴管炎,哌拉西林钠他唑巴坦钠是一种半合成青霉素类抗生素^[3],静脉滴注可在短时间内改善全身症状,但疗效存在局限性、治疗后复发率较高。中医

基金项目:黑龙江省博士后资助经费项目(LBH-Z14200);黑龙江中医药大学校科研基金项目(201415)

作者简介:滕林(1981.03—),女,博士,主治医师,研究方向:下肢动脉、静脉疾病及淋巴水肿, E-mail: tenglin0313@126.com

通信作者:回雪颖(1983.02—),女,博士,主治医师,研究方向:周围血管疾病的临床及科研研究, E-mail: huixueying@126.com

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	病灶位置(例)	
	男	女			左下肢	右下肢
对照组($n=41$)	23	18	40.71 $\pm$ 5.96	3.19 $\pm$ 0.54	19	22
观察组($n=41$)	22	19	41.02 $\pm$ 5.47	3.22 $\pm$ 0.51	20	21
统计值	0.049		0.245	0.259	0.049	
P 值	0.824		0.403	0.398	0.825	

对下肢丹毒的研究历史悠久,湿热蕴结是该病发生发展的核心机制之一^[4-5],草薢渗湿汤是一种具有祛浊利湿作用的中药汤剂,文中将其用于下肢丹毒的辅助治疗,探讨其优化患者病情的作用以及用药安全性问题,旨在寻找下肢丹毒治疗的更优方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2018 年 10 月黑龙江中医药大学附属第二医院收治的下肢丹毒患者 82 例作为研究对象,按照随机数表法分为对照组和观察组,每组 41 例。所有患者均首次发生丹毒并接受治疗、本人签署知情同意书。2 组患者性别、年龄、病程和病灶位置等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准 1)符合丹毒诊断标准;2)院外未经其他治疗;3)年龄<18 周岁或>80 周岁。

1.3 排除标准 1)合并下肢基础性皮肤病;2)合并肺炎等活动性感染;3)草薢渗湿汤、哌拉西林钠他唑巴坦钠严重过敏反应;4)治疗过程中突发急症或者未经主管医师同意自主退出治疗。

1.4 治疗方案 对照组接受哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗:哌拉西林钠他唑巴坦钠(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,生产批号 81108484)4.5 g 加入生理盐水 100 mL 中,静脉滴注,2 次/d,持续治疗 2 周。观察组在哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗基础上加入草薢渗湿汤进行联合治疗:草薢渗湿汤(草薢 30 g、薏苡仁 30 g、茯苓 15 g、黄柏 15 g、牡丹皮 15 g、泽泻 15 g、滑石 30 g、通草 6 g、金银花 20 g、车前子 15 g、生甘草 15 g、川牛膝 15 g、赤芍 15 g、煎药机水煎煮至 150 mL)温服,2 次/d,持续治疗 2 周。

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征积分 治疗前后均计算 2 组患者的症状体征积分,其中肤色 0~3 分(0 分:正常,1 分:色素沉着,2 分:淡红,3 分:鲜红)、肿胀程度 0~3 分(0 分:无肿胀,1 分:局部稍肿胀,2 分:局部明显肿胀,3 分:下肢及足部均肿胀);肤温 0~3 分(0 分:创面皮肤温度正常;1 分:创面皮肤温度稍高,2 分:创面皮肤温热,3 分:创面皮肤灼热);自觉疼痛

0~3 分(0 分:无痛,1 分:轻度疼痛,2 分:中度疼痛,3 分:重度疼痛)。

1.5.2 血清学指标 治疗前、治疗后 1 周、治疗后 2 周,分别采集 2 组患者的空腹外周静脉血标本各 5.0 mL,高速离心后留取上层澄清液,采用酶联免疫吸附法测定其中一氧化氮(NO)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量。

1.5.3 药物不良反应 治疗期间,观察、记录 2 组患者的药物不良反应发生情况,主要包括皮疹瘙痒、恶心呕吐、便秘腹泻、肝功能损伤、肾功能损伤等。

1.6 疗效判定标准 治疗后参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]评估 2 组患者的治疗效果,分为临床治愈(下肢局部症状及全身反应全部消退)、有效(下肢局部症状及全身反应较治疗前减轻,但仍未完全消失)、无效(下肢局部症状及全身反应无减轻)3 类。有效率=临床治愈率+有效率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,数据中临床痊愈、有效、无效等等级资料的 2 组患者间比较选择 U 检验;有效率、药物不良反应发生率等计数资料的 2 组患者间比较采用卡方检验;症状体征积分值、血清学指标含量等计量资料的 2 组患者内比较采用配对 t 检验,2 组患者间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗临床效果比较 治疗后,2 组患者的疗效差异有统计学意义,其中观察组患者的治疗有效率高于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者的治疗效果比较[例(%)]

组别	临床痊愈	有效	无效	总有效
对照组($n=41$)	22(53.66)	14(34.15)	5(12.19)	36(87.80)
观察组($n=41$)	32(78.05)	9(21.95)	0(0.00)	41(100.00)
统计值	$U=7.939$			$\chi^2=5.325$
P 值	0.019			0.021

2.2 症状体征积分 治疗前,2 组患者的肤色、肿

表 3 2 组患者症状体征积分值比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	肤色	肿胀程度	肤温	自觉疼痛
对照组($n=41$)				
治疗前	2.74 $\pm$ 0.21	2.53 $\pm$ 0.37	2.17 $\pm$ 0.23	2.34 $\pm$ 0.27
治疗后	1.86 $\pm$ 0.19 *	1.47 $\pm$ 0.20 *	1.30 $\pm$ 0.15 *	1.21 $\pm$ 0.18 *
观察组($n=41$)				
治疗前	2.71 $\pm$ 0.29	2.51 $\pm$ 0.35	2.21 $\pm$ 0.26	2.31 $\pm$ 0.25
治疗后	1.19 $\pm$ 0.16 * Δ	0.98 $\pm$ 0.11 * Δ	0.87 $\pm$ 0.09 * Δ	0.69 $\pm$ 0.09 * Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者血清学指标含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	NO($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组($n=41$)				
治疗前	10.49 $\pm$ 1.67	24.38 $\pm$ 3.09	19.46 $\pm$ 2.18	32.13 $\pm$ 4.76
治疗后 1 周	8.98 $\pm$ 0.96 *	19.22 $\pm$ 2.47 *	15.33 $\pm$ 1.72 *	25.74 $\pm$ 3.09 *
治疗后 2 周	7.68 $\pm$ 0.85 *	17.03 $\pm$ 2.12 *	12.09 $\pm$ 1.50 *	19.66 $\pm$ 2.42 *
观察组($n=41$)				
治疗前	10.53 $\pm$ 1.58	24.17 $\pm$ 2.68	19.52 $\pm$ 2.05	32.09 $\pm$ 4.53
治疗后 1 周	8.03 $\pm$ 0.87 * Δ	18.07 $\pm$ 2.15 * Δ	13.41 $\pm$ 1.68 * Δ	21.66 $\pm$ 2.85 * Δ
治疗后 2 周	6.21 $\pm$ 0.65 * Δ	15.43 $\pm$ 1.81 * Δ	10.85 $\pm$ 1.76 * Δ	15.28 $\pm$ 1.77 * Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

表 5 2 组患者的药物不良反应发生率比较[例(%)]

组别	皮疹瘙痒	恶心呕吐	便秘腹泻	肝功能损伤	肾功能损伤
对照组($n=41$)	2(4.88)	1(2.44)	2(4.88)	0(0.00)	0(0.00)
观察组($n=41$)	1(2.44)	2(4.88)	4(9.76)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2 值	0.346	0.346	0.719	—	—
P 值	0.556	0.556	0.396	—	—

胀程度、肤温、自觉疼痛等症状体征积分值的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2 组患者上述症状体征积分值均小于治疗前,且观察组患者各个症状体征积分值进一步小于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 血清学指标 治疗前,2 组患者血清中 NO、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 周及 2 周后,2 组患者上述指标含量均低于治疗前,且观察组患者各个指标含量低于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 药物不良反应 治疗期间,2 组患者均未出现肝功能损伤、肾功能损伤等严重不良反应。2 组患者间皮疹瘙痒、恶心呕吐、便秘腹泻的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

3 讨论

丹毒在《黄帝内经》中被称之为“丹熛”,古医书对其记载较多,《诸病源候论·丹毒病诸候》述“丹者,人身忽然焮赤,皆风热恶毒所为,不急治,则痛不可堪,久乃坏烂”;《圣济总录》曰“热毒之气,爆发于

皮肤间则蓄热为丹毒”;《素问·至真要大论》云“少阳司天,客胜则丹疹外发,及为丹慄疮疡”^[7-9]。血热内郁、外感毒邪是丹毒的主要病机,治疗以消肿利湿、泻火解毒、活血通络为主要原则。

草薢渗湿汤出自《疡科心得集》,由草薢、薏苡仁、茯苓、黄柏、牡丹皮、泽泻、滑石、通草组成,在临床应用中常配伍车前子、赤芍、生甘草、金银花、牛膝等药物),是治疗湿热下注之疔疮主要方^[10-11]。方中草薢、车前子利尿通淋,渗湿止泻;泽泻利水渗湿、泄热抑菌;滑石清热、渗湿利窍;赤芍清热凉血,活血祛瘀;生甘草清热解毒,祛痰止咳;银花清热解毒、通经活络;牛膝逐瘀通经、利尿通淋;薏米、茯苓皮利水消肿、健脾止泻。草薢、薏苡仁为君药,泽泻、滑石为臣药,车前子、赤芍、生甘草等为佐药,诸药共奏活血化瘀、清热解毒、利水渗湿之功效^[12-13]。文中草薢渗湿汤加入下肢丹毒患者的整体治疗后,治疗有效率得到大幅提升,且肤色、肿胀程度、肤温、自觉疼痛等症状体征严重程度迅速减轻,说明草薢渗湿汤联合抗生素可有效提升下肢丹毒患者的疾病严重程度。

下肢丹毒患者病原菌感染后局部及全身最主要的病理基础是严重的炎性反应,大量炎性反应因子合成分泌并形成炎性反应级联反应,进一步损伤局部组织并导致其溃烂^[14-15]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均是最典型的促炎因子,不少研究^[16-17] 证实其在丹毒病情进展中发挥核心作用。下肢丹毒病灶局部缺氧溃烂等除了炎性反应外,还与血管舒缩功能异常相关,病理状态下 NO 合成减少导致内皮素-1 等缩血管物质相对占优势、血管处于收缩及缺氧状态,局部皮肤细胞迅速坏死。文中观察组患者血清中 NO 及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量均显著降低且下降幅度更大,说明萆薢渗湿汤辅助治疗有助于减轻下肢丹毒患者的全身炎性反应及血管内皮损伤,这也可能是该药治疗下肢丹毒的重要机制之一。

中药制剂的纯度不如西药,其中所含杂质可能导致患者出现不同并发症,严重者甚至影响治疗效果的实现,故用药安全性与治疗效果一样是衡量药物临床应用可行性的方面。文中萆薢渗湿汤使用后未出现肝功能损伤、肾功能损伤等严重不良反应,且皮疹瘙痒、恶心呕吐、便秘腹泻等常见不良反应的发生率无明显增加,说明萆薢渗湿汤具有良好的用药安全性。

综上所述,下肢丹毒患者在哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗基础上加入中药萆薢渗湿汤进行联合治疗,有助于提升疗效且具有良好的用药安全性。文中纳入病例数相对较少,可能对数据存在一定偏倚,有待后续大样本研究进一步深入开展。

参考文献

- [1] Kosior E, Reich A. Evaluation of Antibiotic Treatment on the Duration of Hospitalization of Patients with Erysipelas and Bacterial Cellulitis [J]. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2019, 9(1): 159-166.
- [2] Sondo KA, Diendéré EA, Ouédraogo MS, et al. Management of necrotizing and non-necrotic bacterial erysipelas of the face in tropical areas: a series of four cases and a review of the literature [J]. *Med Sante*

Trop, 2018, 28(3): 273-276.

- [3] 杨培树, 顾学宁, 高仪, 等. 纤溶酶联合注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗下肢丹毒的临床疗效观察 [J]. *天津药学*, 2018, 30(2): 46-48.
- [4] 邵兵. 中医药治疗下肢丹毒研究新进展 [J]. *双足与保健*, 2018, 27(13): 197-198.
- [5] 罗莎, 范斌. 传统中医外治法治疗丹毒的临床研究 [J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(15): 135.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 51.
- [7] 陈奎铭, 王小平, 杨晓英, 等. 中西医结合治疗下肢丹毒回顾性研究 [J]. *陕西中医*, 2017, 38(6): 753-754.
- [8] 唐英, 樊建开. 下肢丹毒的中医外治法 [J]. *中医外治杂志*, 2005, 14(3): 48-50.
- [9] 曲晶华. 丹毒患者的中医辨证施护 [J]. *河北中医*, 2016, 38(5): 778-780.
- [10] 崔立兵. 五神汤合萆薢渗湿汤加内服外敷治疗急性下肢丹毒 36 例临床研究 [J]. *江苏中医药*, 2018, 50(6): 42-43.
- [11] 邱岳东, 曹光仕. 萆薢渗湿汤合四妙散加减治疗湿热型湿疹 40 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(10): 732.
- [12] 王志正. 萆薢渗湿汤联合西药治疗慢性前列腺炎 389 例 [J]. *西部中医药*, 2016, 29(6): 104-105.
- [13] 卢珺, 陈健. 萆薢渗湿汤联合克霉唑栓治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察 [J]. *中国现代医生*, 2014, 52(3): 104-106.
- [14] Thomas KS, Brindle R, Chalmers JR, et al. Identifying priority areas for research into the diagnosis, treatment and prevention of cellulitis (erysipelas): results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2): 541-543.
- [15] Yéléhé-Okouma M, Henry J, Petitpain N, et al. Erysipelas without fever or biologic inflammation during tocilizumab therapy [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2017, 144(6-7): 434-437.
- [16] Kozłowska D, Mysliwiec H, Kiluk P, et al. Clinical and epidemiological assessment of patients hospitalized for primary and recurrent erysipelas [J]. *Przegl Epidemiol*, 2016, 70(4): 575-584.
- [17] Willems P, Muller J, Verhaegen J, et al. How to treat a fulminant erysipelas and sepsis caused by *Myroides odoratimimus*; case report and literature review [J]. *Acta Clin Belg*, 2017, 72(5): 331-335.

(2019-03-01 收稿 责任编辑: 王明)