

复方多黏菌素 B 软膏治疗烧伤残余创面的疗效初步观察

莫绍江 唐洪泰 陈郑礼 朱世辉 路卫 贲道锋 夏照帆

【摘要】 目的 以1%磺胺嘧啶银乳膏为对照,观察复方多黏菌素 B 软膏治疗烧伤残余创面的疗效。方法 采用随机、自身对照的方法,将30例受试者共计60处创面随机分为试验组($n=30$)和对照组($n=30$)。试验组予以复方多黏菌素 B 软膏(FDA称三抗软膏)治疗,对照组予以1%磺胺嘧啶银乳膏(SSD)治疗,均每日换药,周期21 d。观察用药后7、14、21 d创面细菌培养阳性率、创面菌株清除率、创面愈合率、患者疼痛程度及不良反应。结果 本试验共入组30例,无病例脱落,所有数据均纳入统计分析。(1)用药后7、14、21 d试验组细菌培养阳性率分别为60.0%、26.7%、23.3%,均明显低于对照组(83.3%、60.0%、50.0%, $P<0.05$)。(2)用药后7、14、21 d试验组菌株清除率分别为39.6%、72.9%、79.2%,均明显高于对照组(18.2%、34.1%、47.7%, $P<0.05$)。(3)用药后7、14、21 d试验组中革兰阴性杆菌清除率分别为48.1%、85.2%、92.6%,革兰阳性球菌清除率为28.6%、57.1%、61.9%;第14、21天两组数据间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。(4)用药后7、14、21 d试验组创面愈合率分别为(36.6±31.9)%、(66.7±33.6)%、(78.5±27.4)% ,对照组为(25.9±26.9)%、(53.6±33.0)%、(66.0±29.7)% ;第14、21天两组数据间比较差异具有统计学意义($P<0.05$) ;(5)试验组患者疼痛评分(3.4±1.5)分,对照组为(4.6±1.7)分, $P<0.001$;所有病例均未出现药物不良反应,心肝肾功能及听力未见明显损伤。结论 复方多黏菌素 B 乳膏对烧伤后残余创面的治疗效果优于磺胺嘧啶银乳膏,局部使用时具有相当的安全性,且革兰阴性杆菌清除效果优于革兰阳性球菌。

【关键词】 烧伤; 多黏菌素 B; 磺胺嘧啶银

Effects of compound colistin B ointment on the healing of residual burn wounds MO Shao-jiang, TANG Hong-tai, CHEN Zheng-li, ZHU Shi-hui, LU Wei, BEN Dao-feng, XIA Zhao-fan. Department of Burns, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: XIA Zhao-fan, Email: xiazhaoan@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of compound colistin B ointment (TAO, the name was registered in FDA, represents triple antibiotic ointment) on the healing of residual burn wounds compared with 1% silver sulfadiazine (SSD) cream. **Methods** Sixty residual burn wounds were at randomly assigned into experimental group and control group (30 each), and a randomized, self-control clinical trial was conducted. The wounds in experimental group were treated with TAO (group A), and in control group with SSD cream (group B) for 21 days. The bacteria positive cultivation rate, bacteria clearance rate, the healing rate of wound surface and pain scores at day 7, day 14, and day 21 after treatment were observed. Adverse effects were also observed during the trial. **Results** None of the patient was excluded from the study, all the data were analyzed. The positive bacteria cultivation rate in group A was 60%, 26.7% and 23.3% respectively at day 7, day 14 and day 21 after treatment, and it was significantly lower than that in group B (83.3%, 60%, 50% respectively, $P<0.05$). The bacteria clearance rate in group A was about 36.9%, 72.9% and 79.2% respectively, which was significantly higher than that in group B with 18.2%, 34.1%, 47.7% ($P<0.05$). In group A the G^- bacillus clearance rate with 48.1%, 85.2% and 92.6% respectively was higher than the G^+ coccus clearance rate with 28.6%, 57.1% 61.9% (last two data $P<0.05$). The healing rate of wound surface in group A with (36.6±31.9)%, (66.7±33.6)%, (78.5±27.4)% respectively, was also higher than that in group B with (25.9±26.9)%, (53.6±33.0)%, (66.0±29.7)% (last two data $P<0.05$). The pain score in group A was 3.4±1.5, much lower than that in group B (4.6±1.7, $P<0.001$). There were no any adverse

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.20.099

作者单位: 200433 上海,第二军医大学附属长海医院烧伤外科

通讯作者: 夏照帆, Email: xiazhaoan@163.com

effects during this trail. **Conclusions** TAO is much better than SSD cream in therapeutic effect ,and also has the same safety in topical use ,with the clearance of G^- bacillus significantly higher than that of G^+ coccus.

【Key words】 Burns; Polymyxin B; Silver sulfadiazine

铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌与金黄色葡萄球菌是临床常见的院内感染的主要病原菌。研究资料显示,多黏菌素可能是目前对广泛药物耐药的铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌最为有效的抗菌药物之一,多数患者在指导剂量治疗条件下全身给药耐受良好,不良反应发生率较低,且多黏菌素诱导细菌产生继发性耐药的可能性低^[1-4]。局部使用多黏菌素不仅可以避免全身不良反应,而且因创面药物浓度高可以更好地控制感染。笔者分别使用复方多黏菌素 B 软膏剂及 1% 磺胺嘧啶银乳膏治疗烧伤晚期残余创面,现报道如下。

资料与方法

1. 试验设计:采用随机、自身对照设计,在第二军医大学附属长海医院烧伤科实施,入组总病例 30 例。研究时间为 2011 年 3~10 月。

2. 病例选择:以烧伤后躯干或四肢残余创面患者中,选取烧伤后 4 周创面未能愈合,具有 2 个以上残余创面且满足单个创面面积在 25~100 cm² 的患者作为试验对象。所有病例均排除对任一试验药物成分过敏、肝肾功能不全、糖尿病或合并其他严重基础疾病的患者,排除依从性差及不能完成疗程者。该次试验征得本单位伦理委员会同意。

3. 用药方案:试验组用药为复方多黏菌素 B 软膏(浙江日升昌药业有限公司,规格 10 g/支,批号:20100604F1),对照组用药为 1% 磺胺嘧啶银乳膏(上海长海医院,规格 50 g/袋,批号:110201)。因试验药与对照药剂型、外观不同,无法采用双盲设计,所以本研究采用随机、开放的方法,在试验过程中按照双盲的规程操作。药物以每人份一大盒装的方式提供,内有试验药和对照药两个单独包装袋,药量足够使用 3 周。对大药盒从 1 开始连续编号。将各大药盒内试验药、对照药随机编为 A 或 B。受试者按入组先后顺序也从 1 开始连续编号,将左侧或近心端创面设定为 A,右侧或远心端创面设定为 B。选用编号一致的大药盒,A 创面使用 A 药物,B 创面使用 B 药物。用药方法相同:创面均予以 1:1000 苯扎溴铵溶液清洗,将药物均匀涂抹于纱布上,剂量约为 5 g/10 cm²,贴附于创面后,纱布包扎,每日换药 1 次。创面完全愈合或者用药达 21 d 时试验结束。

4. 观察指标:(1)创面细菌培养阳性率及创面细菌清除率:用药前,用药后 7、14、21 d 分别行创面分泌物培养(已愈合创面按阴性计算,不再行细菌培养),创

面培养阳性率 = 培养阳性的创面数/创面总数 × 100%,菌株清除率 = 减少细菌菌株数(例次)/细菌菌株总数(例次) × 100%。(2)创面愈合率及痊愈率:分别于用药前,用药后 7、14、21 d,采用标准透明方格胶片测量创面面积,创面愈合率 = (原始创面面积 - 未愈合创面面积)/原始创面面积 × 100%^[5];当创面完全上皮化时即为创面痊愈。(3)疼痛评分及其他不良反应:要求受试者根据 VAS 法评价换药过程中的疼痛程度,创面愈合或者试验结束时将两组受试者疼痛分数均值进行比较;试验过程中密切观察患者有无局部或全身不良反应,有无耳鸣、听力下降等症状,用药前和试验结束后各检查一次血常规、肝肾功、心电图。

5. 统计学处理:试验数据使用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量数据使用平均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。符合正态分布的计量和计数资料分别采用 *t* 检验及卡方检验统计分析结果的差别 $P < 0.05$ 即认为所检验的差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:本试验共入组 30 例,无病例脱落,纳入统计分析者 30 例。其中男 23 例,女 7 例,年龄 18~63 岁,平均(32.4 ± 13.2)岁。火焰烧伤 11 例,热液烧伤 8 例,化学烧伤 4 例,蒸汽烫伤 4 例,电烧伤 3 例。试验组创面面积为 26~95 cm²,平均值为(54.9 ± 22.7) cm²,对照组的创面面积为 26~90 cm²,平均值为(47.2 ± 16.5) cm²,两组间差异无统计学意义($P = 0.138$)。

2. 创面细菌培养阳性率及菌株清除率:两组各阶段创面细菌培养阳性率及菌株清除率见表 1。试验组明显低于对照组,组间差异据有统计学意义($P < 0.05$)。试验组中不同类型菌株清除率见表 2,革兰阳

表 1 两组创面细菌培养阳性率及菌株清除率(%)

组别	例数	观察时间	创面培养阳性率	创面菌株清除率
试验组	30	入组时	93.3	-
		7 d	60.0 ^a	39.6 ^a
		14 d	26.7 ^b	72.9 ^b
		21 d	23.3 ^a	79.2 ^b
对照组	30	入组时	96.7	-
		7 d	83.3	18.2
		14 d	60.0	34.1
		21 d	50.0	47.7

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表2 试验组不同类型菌株清除率(% $n=30$)

观察时间	G ⁻ 杆菌菌株清除率	G ⁺ 球菌菌株清除率	P 值
7 d	48.1	28.6	0.169
14 d	85.2 ^a	57.1	0.03
21 d	92.6 ^a	61.9	0.013

注:与G⁺球菌菌株清除率比较,^a $P < 0.05$

性(G⁻)杆菌清除率明显高于革兰阳性(G⁺)球菌清除率且第14、21天两组数据间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 创面愈合情况:两组不同阶段创面愈合面积见表3。试验组愈合面积明显高于对照组且 $P < 0.05$,两组间差异具有统计学意义。用药7、14、21 d 试验组痊愈率分别为:16.7%、46.7%、60%,均高于对照组(10%、30%、40%),但两组差异不具有统计学意义(P 值均 > 0.05)。

表3 两组各阶段创面愈合率(% $\bar{x} \pm s$ $n=30$)

组别	7 d	14 d	21 d
试验组	36.6 ± 31.9	66.7 ± 33.6 ^a	78.5 ± 27.4 ^a
对照组	25.9 ± 26.9	53.6 ± 33.0	66.0 ± 29.7
P 值	0.064	0.014	0.002

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

4. 疼痛评分及不良反应:试验结束时将受试者疼痛分数均值进行比较,其中试验组为(3.4 ± 1.5)分,对照组为(4.6 ± 1.7)分,两组间差异有统计学意义($P < 0.001$)。观察期间,受试者均未出现全身感染症状,治疗后创面情况都逐渐好转,局部炎症逐渐减轻。用药过程中未出现与药物作用相关的血常规、肝肾功能、心电图变化及耳鸣或听力下降。未出现与试验药物相关的过敏反应。

讨 论

感染是烧伤患者最常见的并发症和主要的致死原因,烧伤创面是病原微生物入侵人体的重要途径之一^[6]。烧伤创面的局部处理对控制感染的发生和发展极为重要^[7]。由于全身应用抗生素不良反应多且创面药物浓度不理想,局部外用抗菌药物成为预防和控制创面感染的有效方法。

有效清除烧伤残余创面感染菌株对烧伤患者的救治有着重要的意义。目前烧伤病区的细菌感染仍以G⁻杆菌为主,G⁺球菌次之^[8]。经典药物磺胺嘧啶银乳膏自发明至今已在国内外使用近半个世纪,随着应用时间的延长,临床已发现细菌对该药的耐药性^[9]。其中所含的银离子会影响上皮化过程,延长创面愈合时

间。复方多黏菌素B软膏为复方制剂,在美国、澳大利亚等国家已经使用长达数十年,其安全性及疗效均得到广泛认可。其中硫酸多黏菌素对G⁻杆菌,如大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、嗜酸杆菌等有抑制或杀菌作用;硫酸新霉素为一种氨基糖苷类抗菌药物,对葡萄球菌属(甲氧西林敏感株)、棒状杆菌属、大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属等肠杆菌科细菌有良好的抗菌作用;杆菌肽作为一种多肽类抗菌药物,对G⁺细菌如葡萄球菌属和链球菌属具有强大的抗菌作用^[10];盐酸利多卡因作为常用的局麻药物,能明显减轻换药过程中的疼痛程度。目前尚无证据显示各分组间存在拮抗作用和交叉耐药^[11]。因此由于上述各药物的有效组合,推测其对烧伤创面的治疗,特别是对烧伤创面感染的防治有着显著的疗效。

本研究以磺胺嘧啶银乳膏作为对照,进行随机、自身对照研究。研究发现:试验组创面培养阳性率明显低于对照组,细菌清除率、创面愈合率及换药疼痛评分均明显优于对照组。所有受试者均未出现耳毒性、肝肾功能损伤以及过敏反应等不良反应,且在国外已有数十年的使用历史,表明复方多黏菌素B乳膏使用在局部创面有较高的安全性。但是两组患者痊愈率无明显差异,可能因此次试验选择残余创面面积较大仅通过换药自行愈合困难所致。该研究还表明,试验组针对G⁻杆菌清除效果优于G⁺球菌(3周累计清除率分别为92.6%和61.9%),考虑为目前烧伤创面G⁺球菌中MRSA比例逐渐升高,对硫酸新霉素等氨基糖苷类抗菌药物和杆菌肽耐药所致。综上所述,复方多黏菌素B软膏对常见的烧伤后残余创面感染细菌有较强的抗菌效果,安全性高,创面刺激小^[12],能显著提高创面愈合率,可用于烧伤晚期残余创面的治疗;如辅以莫匹罗星等对G⁺球菌特别是MRSA高度敏感的抗菌药物^[13],或作为残余创面植皮术前、术后常规外用,应当能够取得更好的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Shanthi M, Sekar U. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes. *J Assoc Physicians India*, 2009, 57: 636-645.
- [2] Ko KS, Suh JY, Kwon KT, et al. High rates of resistance to colistin and colistin Bin subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1163-1167.
- [3] Taşbakan MS, Pullukçu H, Ekren PK, et al. Colistin use in ventilator-associated pneumonia due to panresistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Bul*, 2009, 43: 61-70.
- [4] Mastoraki A, Douka E, Kriaras I, et al. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible only to colistin in intensive care unit patients. *Surg Infect (Larchmt)*, 2008, 9: 153-160.
- [5] 黄康, 陈玉林. 创面愈合评价指标进展. *中国修复重建外科杂志*, 2001, 15: 126-128.

- [6] Demling RH. Improved survival after massive burns. *Journal of Trauma* ,1983 ,23: 179-183.
- [7] Ostlie DJ ,Juang D ,Aguayo P ,et al. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thickness burns in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* , 2012 ,47: 1204-1207.
- [8] 周宁. 烧伤病房的细菌学调查和耐药性分析. *医学综述* ,2010 ,16: 1438-1439. .
- [9] 许伟石. 烧伤创面细菌生态和抗生素治疗. *中华烧伤杂志* ,2008 ,24: 334-336.
- [10] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)*. 北京: 化学工业出版社 ,2005: 2.
- [11] Bonomo RA ,Van Zile PS ,Li Q ,et al. Topical triple-antibiotic ointment as a novel therapeutic choice in wound management and infection prevention: a practical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther* , 2007 ,5: 773-782.
- [12] 周颖杰 ,施耀. 多粘菌素 B 治疗耐药性病原菌研究进展. *国际药学研究杂志* ,2008 ,35: 291-294.
- [13] Rohde RE ,Rowder C ,Patterson T ,et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) : an interim report of carriage and conversion rates in nursing students. *Clin Lab Sci* , 2012 ,25: 94-101.

(收稿日期: 2012-05-07)

(本文编辑: 吴莹)

莫绍江 ,唐洪泰 ,陈郑礼 ,等. 复方多黏菌素 B 软膏治疗烧伤残余创面的疗效初步观察[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版* ,2012 ,6(20) : 6359-6362.