

癃清片治疗小儿外生殖器畸形术后尿道感染的临床疗效

刘绪堃¹, 黄 菲², 孙成亮¹, 谢国瑾¹

1. 武汉大学附属同仁医院(武汉市第三医院)泌尿外科, 湖北 武汉 430074

2. 湖北省中医院(湖北中医药研究院), 湖北 武汉 430074

摘要: **目的** 观察癃清片治疗小儿外生殖器畸形术后尿道感染的临床疗效。**方法** 109例隐匿阴茎及尿道下裂手术患儿随机分为两组, 治疗组49例(隐匿阴茎30例+尿道下裂19例)术后先静脉滴注头孢替唑1~5 d, 随后单用癃清片治疗4~7 d; 对照组60例(隐匿阴茎32例+尿道下裂28例), 单用头孢替唑静脉滴注; 隐匿阴茎患儿术后留置硅胶气囊导尿管5 d, 尿道下裂患儿术后留置硅胶气囊导尿管8~14 d, 两组均至拔除导尿管次日停药; 用药期间观察阴茎创面愈合情况, 每3天复查尿常规1次, 每5~7天复查尿培养1次, 拔除导尿管后第2天再次复查尿常规及尿培养各1次。**结果** 所有患儿术后均无畏寒、发热等全身炎症反应; 术后均未发生阴茎创面感染及皮肤坏死; 术后治疗组尿道下裂患儿尿培养阳性2例, 为鲍曼不动杆菌和大肠埃希氏菌, 对照组尿道下裂患儿尿培养阳性5例, 2例为大肠埃希氏菌, 1例为鲍曼不动杆菌, 2例表皮葡萄球菌, 隐匿阴茎患儿尿培养均未见细菌生长; 尿道下裂患儿治疗组发生尿漏2例, 对照组尿漏3例。**结论** 癃清片对术后留置导尿管患儿, 可有效预防泌尿道感染的发生, 减少术后抗生素的使用时间, 临床使用安全, 值得临床推广。

关键词: 癃清片; 小儿外生殖器畸形; 导尿管; 泌尿道感染; 头孢替唑; 隐匿阴茎; 尿道下裂

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)23-5610-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.019

Longqing Tablets for clinical curative effect of pediatric genital malformation postoperative urinary tract infections

LIU Xu-kun¹, HUANG Fei², SUN Cheng-liang¹, XIE Guo-cui¹

1. Department of Urology, Tongren Hospital of Wuhan University (Wuhan Third Hospital), Wuhan 430074, China

2. Hubei Provincial Hospital of TCM (Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine), Wuhan 430074, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Longqing Tablets for the treatment of urinary-tract infection after the surgery of pediatric external genitals malformation. **Methods** A total of 109 pediatric cases of buried penis and hypospadias surgeries were divided into two groups: 49 cases of observation group (30 cases of buried penis and 19 cases of hypospadias) and 60 cases of control group (32 cases of buried penis + 28 cases of hypospadias). Ceftezole was intravenous drip given to each group for 1 to 5 d. And then Longqing Tablets was given to the observation group for 4 to 7 d. Indwelling catheter was used for buried penis children for 5 d, and hypospadias children for 8 to 14 d. After that, the injection was stopped at the day after removing the urethral catheter. The wound healing during the medicine treatment was observed. And the urine routine was checked every 3 d. The urine culture was checked every 5 to 7 d. The urine routine and urine culture was checked at day 2 after removing the urethral catheter. **Results** All the children had no systemic inflammatory symptoms, like chills and fever. None wound infection and skin necrosis happened after the surgery. Two cases positive reactions of urine culture occurred in hypospadias observation group after the surgery (*Baumanii* and *Escherichia coli*). And five cases occurred in control group (2 cases of *Escherichia coli*, 1 case of *Baumanii*, 2 cases of *Staphylococcus epidermidis*). Buried penis children of both group were normal in urine culture test. Two cases of urinary leakage occurred in hypospadias in observation group, while three cases in control group. **Conclusion** Longqing Tablets treatment can effectively prevent the children with indwelling catheter from urinary tract infection after the surgery. It can reduce the use of antibiotics. It's safe and worth promoting in clinical practice.

Key words: Longqing Tablets; pediatric genital malformation; catheter; urinary tract infections; ceftezole; buried penis; hypospadias

收稿日期: 2018-03-12

基金项目: 武汉市卫生计生科研基金资助, 武汉市卫生和计划生育委员会临床医学科研面上项目(中医药及中西医结合类 WZ17D03)

作者简介: 刘绪堃(1971—), 男, 副主任医师, 硕士研究生, 主要从事泌尿外科小儿及女性泌外专业研究。

Tel: 18771139296 E-mail: lxkylk@163.com

小儿外生殖器畸形手术治疗后常规需留置导尿管,临床上常需持续使用抗生素,以防治继发与导尿管相关的泌尿道感染,而相关抗生素副作用、耐药性也相应增加^[1]。抗菌中药具有多样化的抗菌机制^[2-3],临床上可用于术后感染的辅助治疗。癃清片为具有多样性抗菌机制的中成药代表品种,由金银花、黄连、黄柏、白花蛇舌草、败酱草、牡丹皮、赤芍、泽泻、车前子、仙鹤草组成,其功能为清热解毒、凉血通淋,具有改善微循环、利尿、镇痛等多种作用,现代药理研究表明,癃清片具有广谱抗菌、快速抗炎、增强机体免疫的功效,对多种细菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、铜绿假单胞菌等均有抑制作用^[4],近年来,已经被用来治疗下尿路感染、前列腺炎^[5-7]。本研究采用癃清片治疗小儿外生殖器畸形术后留置导尿管期间的尿道感染,有效减少了抗生素的使用,临床疗效满意。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年5月—2017年9月,本院泌尿外科收治的外生殖器畸形男性患儿109例,其中隐匿阴茎62例、尿道下裂47例,随机分为治疗组和对照组,治疗组49例,年龄1.9~11.5岁,平均2.9岁;其中隐匿阴茎30例,术后留置导尿管5d;尿道下裂19例;术后留置导尿管时间7~10d;平均留置导尿管时间9.5d。对照组60例,年龄2.5~12.5岁,平均3.3岁;其中隐匿阴茎32例,术后留置导尿管5d;尿道下裂28例,术后留置导尿管时间7~14d;平均留置导尿管时间9.8d;两组患儿基本情况具有可比性($P>0.05$)。本试验均征得患儿家长同意,并经医院伦理委员会批准。

1.2 病例纳入标准

(1)符合隐匿阴茎、尿道下裂诊断标准,患儿家长签署知情同意书,患儿可以口服给药,既往无药物、食物、花粉等过敏史;(2)术前尿常规、尿培养阴性;(3)术前无发热等全身感染症状及外阴感染病灶;(4)均为初次手术患儿;(5)手术在2h内完成;(6)术后1周内无再次手术。

1.3 排除标准

(1)不符合上述入组标准;(2)术后1周内因手术并发症再次手术者;(3)术后留置导尿管超过2周;(4)合并外阴局部感染或近半年内留置导尿管者;(5)合并影响其免疫力或全身状态疾病的患儿,如低蛋白血症、糖尿病;(6)体质量低于10kg者。

1.4 治疗方法

所有患儿术前尿常规及尿培养均为阴性,排除对头孢替唑过敏者,术前0.5h静脉滴注头孢替唑(天津新丰制药有限公司,规格0.5g/瓶,批号14010701、15071603、16110905、17040403,按体质量计算用量)。治疗组术后用药情况:隐匿阴茎患儿术后第1天静脉滴注头孢替唑,术后第2天停用抗生素,仅口服癃清片(天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂,规格每片0.6g,批号FC14716、FC15409、FC15414、FC15424、FC16712、FC17412、FC17912),至术后第6天上午拔除尿管;尿道下裂患儿术后1~5d静脉滴注头孢替唑,术后第6天停用抗生素,仅口服癃清片,至术后第9~12天上午拔除尿管。癃清片用量按成人用量(60kg成人每天12~16片)折算:体质量20kg以下患儿每次2片,每天2次;体质量20~40kg患儿每次2片,每天3次;体质量40~50kg患儿每次4片,每天2次(或每天3次,每次3片);体质量50~60kg,每次6片,每天2次;体质量60kg以上,每次6~8片,每天2次。对照组术后用药情况:患儿均持续静脉滴注头孢替唑,均至拔除导尿管次日停药。用药期间观察患儿阴茎头色泽及阴茎创面愈合情况,每4~5天换药1次,每3天复查尿常规1次,每5~7天复查尿培养1次,拔除导尿管后第2天再次复查尿常规及尿培养各1次。

1.5 疗效评价

患儿术后从4个方面进行疗效评价:(1)术后感染症状,包括①与泌尿系感染相关的畏寒、发热;②拔除尿管后出现持续、明显的排尿刺激症状(尿频、尿急、尿痛);③阴茎阴囊局部感染症状:皮肤红肿、分泌物及皮下积液。(2)术后1个月内近期并发症:尿漏、局部皮肤坏死及切口裂开、尿道狭窄。(3)泌尿道感染专项指标分析:术前及术后留置导尿管第3、6、10天,分别取晨尿行尿常规及尿培养。(4)术后护理量(输液次数)及药物费用。

1.6 统计学方法

计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,采用配对 t 检验比较组间差异。

2 结果

2.1 基本资料可比性分析

两组109例患儿术前基线资料包括年龄、身高、体质量及既往病史等方面差异无统计学意义;术前检查及用药无明显差异;手术由同一组医师完成,

手术时间及手术方式等差异无统计学意义；术后 1~2 d 患儿均有不同程度的哭闹，部分患儿诉有排尿感及下腹、会阴部疼痛，常规口服镇静剂及普鲁本辛（或托特罗定）可缓解；术后换药所用材料（康复新、0.1%活力碘液）、换药间隔时间及换药人员相对固定，其差别并无统计学意义。

2.2 安全性分析

以两组患儿用药前后的精神、食欲、进食量、排便、尿量、肝功能、肾功能、血常规、心电图等异常为不良事件，本实验共发生不良事件 12 例，治疗组 5 例，对照组 7 例，与药物有关的不良事件 5 例，3 例为头孢替唑迟发性过敏反应（皮肤丘疹及红斑），停药后更换为克林霉素，2 例口服癃清片后出现难以下咽、恶心、呕吐，将癃清片研碎混入蜂蜜水中，饭后少量、分次口服（每天总剂量不变），症状缓解；未发生导致退出的不良事件（表 1），术前、术后第 5 天及停药后检查肝、肾功能未发生异常病理性变化。

表 1 两组不良事件比较

Table 1 Comparison of adverse events between two groups

组别	例数	全部不良事件		与药物有关不良事件	
		例数	发生率/%	例数	发生率/%
治疗	49	5	10.20	3	0.06
对照	60	7	11.67	2	0.03

2.3 治疗效果分析

2.3.1 术后感染症状及近期并发症 术后两组患儿未发生与泌尿系感染相关的畏寒、发热等全身性炎症反应，拔导尿管后未出现持续、明显的排尿刺激症状；后均未发生阴茎创面皮肤坏死，伤口处未见明显脓性分泌物；两组患儿术后均有轻重不一的阴茎皮肤水肿，热水坐浴后 1~3 周缓解；两组 109 例患儿均未出现拔导尿管后排尿困难及排尿不能；隐匿阴茎患儿术后未发生尿道狭窄、切口裂开及漏尿；尿道下裂患儿发生尿漏 5 例，阴茎头部切口裂开 3 例，阴茎头正位尿道口狭窄 4 例，均行尿道扩张 2~3 次治愈，两组术后治疗效果比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 2。

2.3.2 泌尿道感染专项指标分析 术后治疗组尿道下裂患儿尿培养阳性 2 例，为鲍曼不动杆菌和大肠埃希氏菌，2 例患儿术后第 5 天尿培养有多种细菌生长（ $>1 \times 10^5$ cfu/mL），但尿常规未见白细胞异常升高，拔导尿管后再行尿培养未见细菌生长，考虑为所取尿液标本污染；对照组尿道下裂患儿术后尿培养阳性 5 例，2 例为大肠埃希氏菌，1 例为鲍曼不动杆菌，2 例表皮葡萄球菌；隐匿阴茎患儿尿培养均未见细菌生长；术后 109 例患儿尿沉渣白细胞计数比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 3、4，

表 2 两组尿道下裂患儿治疗效果比较

Table 2 Comparison of therapeutic effects on children with hypospadias between two groups

组别	例数	尿漏		阴茎头切口裂开		尿道口狭窄		治愈	
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
治疗	19	2	10.52	1	5.26	1	0.05	17	89.47
对照	28	3	10.71	2	7.14	3	10.71	25	89.29

表 3 两组隐匿阴茎患儿治疗期间尿沉渣中白细胞计数及菌尿检出率比较

Table 3 Comparison of WBC and bacteriuria in urine sediment on children with concealed penis between two groups

组别	例数	尿沉渣中白细胞计数/(个· μL^{-1})			菌尿检出/例
		术前	术后第 3 天	术后第 6 天	
治疗	30	0.22 ± 0.16	0.42 ± 0.12	1.15 ± 0.17	0
对照	32	0.32 ± 0.12	0.32 ± 0.14	1.22 ± 0.16	0

表 4 两组尿道下裂患儿治疗期间尿沉渣中白细胞计数及菌尿检出率比较

Table 4 Comparison of WBC and bacteriuria in urine sediment on children with hypospadias between two groups

组别	例数	尿沉渣中白细胞计数/(个· μL^{-1})				菌尿检出/例
		术前	术后第 3 天	术后第 6 天	术后第 10 天	
治疗	19	1.41 ± 0.16	2.13 ± 0.76	6.12 ± 0.66	4.29 ± 0.79	2
对照	28	1.62 ± 0.12	2.22 ± 0.63	8.31 ± 0.57	4.96 ± 0.67	5

说明这 2 类外生殖器畸形患儿术后留置导尿管期间，口服癃清片对泌尿道感染的防治作用，与持续静脉滴注抗生素治疗效果相当，均可有效预防泌尿道感染的发生。

2.3.3 护理量及药物费用分析 治疗组中隐匿阴茎患儿术后第 2 天停用抗生素，尿道下裂患儿于术后第 6 天停用抗生素，由于减少了术后抗生素的使用时间，治疗组术后隐匿阴茎患儿输液 2 d，尿道下裂患儿术后输液 4~6 d，对照组术后隐匿阴茎患儿输液 5 d，尿道下裂患儿术后输液 7~12 d，明显减轻了临床护理工作量及患儿痛苦，治疗组患儿平均药物费用明显低于对照组，见表 5。

表 5 两组患儿治疗期间药物费用比较

Table 5 Comparison of medicine cost between two groups

组别	例数	隐匿阴茎		尿道下裂	
		例数	药物费用/元	例数	药物费用/元
治疗	49	30	209.29±12.76**	19	545.98±12.22**
对照	60	32	487.57±14.76	28	810.75±13.26

与对照组比较：** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

3 讨论

隐匿阴茎及尿道下裂是泌尿外科较常见的外生殖器畸形，近年发病率呈逐渐上升趋势^[8]，常需手术治疗以矫正外观畸形并恢复男性正常排尿功能^[9]。阴茎阴囊切口常于术后 5~7 d 拆线，但导尿管常需留置 1~3 周，长期留置导尿管势必导致尿道感染率增加^[10]，并增加切口相关不良反应，故在留置导尿管期间需使用抗生素以有效控制尿道感染，抗生素的耐药性及不良反应也无法避免，术后临床护理、患儿的痛苦及其家庭的经济负担均明显增加。中药作为祖国医药学的宝藏，具有多样化的抗菌机制^[2-3]，可增强白细胞的吞噬能力，调节免疫功能，还能抑制细菌的黏附能力^[10-11]，探究中成药对术后留置导尿管期间泌尿道感染的防治，以寻找新的治疗方法，减少抗生素的使用，使之具有个体化使用指导，对医生及患儿均有意义。

癃清片近年来已经被用来治疗下尿路感染、前列腺炎，但在小儿患者中使用较少。头孢替唑为半合成头孢菌素衍生物，体内分布广泛，以肾脏浓度最高，临床治疗泌尿道感染疗效确切。

通过观察，癃清片按成人用量折算后用于小儿患者，在小儿患者中 2 周以内短期口服是安全的，

用药前后患儿精神、食欲、肝功能、肾功能均未见异常变化，其不良事件最常见的为药物难以下咽及呕吐，将药物研磨粉碎后，调入蜂蜜，每天饭后分次口服，可以很好地改善患儿服药困难的问题。

通过对术后阴茎切口的观察，两组患儿阴茎、阴囊切口愈合率并无统计学差异。从术前、术后泌尿系感染专项指标（尿常规、尿培养）结果分析，术后 6 d 内尿沉渣中白细胞计数无明显变化，尿培养也无细菌生长；尿道下裂患儿术后第 7 天以后两组尿沉渣白细胞计数均有所上升，47 例患儿中检出菌尿 7 例，均在术后第 7 天以后检出，两组之间菌尿检出率差异并无统计学意义；高伟等^[12]认为口服癃清片，可减轻留置导管患者的尿路感染症状，临床疗效肯定；结合本观察结果，认为术后菌尿的发生与留置导尿管的时间有关，癃清片与头孢替唑在此期间防治泌尿道感染的发生率上并无显著差异。笔者认为术中严格无菌操作、尽量缩短手术时间以减少创面暴露时间、注意保护皮瓣血供，更有利于阴茎皮肤切口愈合；在术后 1 周，尿道及阴茎皮肤切口基本愈合后，尿道内留置导尿管在 12 d 以内，多饮水以有效内冲洗导尿管及尿道，严格无菌换药并保持局部干燥，注意尿道外口清洁护理，保持尿液引流通畅，仅口服癃清片即可达到良好的短期泌尿道抑菌效果。由于术后输液时期多在 1 周以内，术中留置针可以满足此期间输液治疗，患儿因更换留置针及相关护理导致的痛苦程度明显下降，临床护理量及家长陪护的劳动强度均得以改善，治疗组术后药物费用也较对照组明显减少。

采用癃清片治疗术后短期留置导尿管患儿，可有效预防泌尿道感染的发生，减少了术后抗生素的使用时间，提高了患儿的生活质量，减轻了临床护理强度及患儿家庭经济负担，临床使用安全，值得在临床推广。

参考文献

- [1] 齐慧敏, 李 耘, 王 进, 等. 2000 年—2001 年 13 家医院泌尿系统感染细菌耐药状况调查 [J]. 中华肾脏病杂志, 2004, 20(1): 8-14.
- [2] 王 嵩. 中草药抗细菌感染研究 [J]. 北京中医杂志, 2002, 21(4): 249-251.
- [3] 杨宏静, 杨志波, 蒲东升. 临床中药抗感染作用机制探讨 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(8): 80-83.

易发生 DILI 的证据有限。但一旦发生, 出现肝功能衰竭甚至死亡的风险更高”^[7]的描述。

仙灵骨葆导致肝功能损伤后, 绝大多数可在停药后, 给予或不给予对症保肝治疗后逐渐恢复, 但恢复时间较长, 所有病例至出院时均未完全恢复正常, 可能会转变为慢性肝功能不全。

本研究为回顾性研究, 具有一定局限性, 如只能通过常规治疗组的基线平衡来比较两组 ADR 发生率差异, 以此判断是否仙灵骨葆更易导致 ADR。尤其是肝功能损伤的 ADR 发生率在统计学上无明显差异, 这可能与用药前后均检验肝功能指标的病例数较少有关, 未有足够的病例数纳入观察, 但从发生率与肝功能指标损伤的严重程度看, 试验组明显高于且重于常规治疗组, 因此具有一定借鉴意义。以后的工作中可以继续扩大样本量, 规范 ADR 观察指标, 考察其他可能的相关因素的影响, 对仙灵骨葆制剂的安全性全面评价, 从而进一步研究其肝功能损害类型, 并从毒理学上研究仙灵骨葆制剂对肝损害的机制, 找到其发生肝损害的原

因, 为中成药上市后再评价及其制剂改良提供理论依据。

参考文献

- [1] 章轶立, 廖 星, 刘福梅, 等. 仙灵骨葆胶囊上市后用药安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2845-2856.
- [2] 杜 倩, 王 哲, 运乃茹, 等. 仙灵骨葆胶囊安全性系统评价 [J]. 中国药业, 2017, 26(19): 37-43.
- [3] 郑明节, 周 耘, 吕小琴. 仙灵骨葆胶囊与双氯芬酸钠缓释胶囊合用致肝衰竭 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(8): 507-508.
- [4] 赵晓卫, 徐灿丽. 仙灵骨葆胶囊与奥美拉唑联用致肝损害及乙型肝炎再活动 [J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(1): 60-61.
- [5] 杨良芹, 彭官良. 仙灵骨葆胶囊致重度肝损害 1 例 [J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 62.
- [6] 杜 倩, 李 茁. 临床药师参与 3 例中药不良反应监测工作实践与体会 [J]. 中国药业, 2017, 26(5): 88-91.
- [7] Martinez M A, Vuppalachchi R, Fontana R J, et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(2): 369-376.
- [4] 张晓云, 冷建春, 郭小刚, 等. 中西医结合方案对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(18): 160-161.
- [5] 王浴生, 邓文龙, 薛春生. 中药药理与应用 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [6] 喻业安, 夏瑗瑜, 李相友, 等. 癃清片治疗老年患者下尿路感染临床研究 [J]. 天津医药, 2006, 34(12): 899-900.
- [7] 韩双红, 王玉芬, 陈卫平, 等. 癃清片对大鼠前列腺炎的抑制作用 [J]. 中草药, 2004, 35(7): 789-791.
- [8] Paulozzi L J. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(4): 297-302.
- [9] 梅 骅. 泌尿外科手术学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [10] 郭应禄. 腔内泌尿外科 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1995.
- [11] 孙大锡, 王道若, 刁憬瑜, 等. 八正散抑制尿道致病性大肠杆菌的菌毛表选和对尿道上皮细胞的粘附的影响 [J]. 中医杂志, 1987, 28(1): 61-62.
- [12] 高 伟, 张 弋, 欧彤文, 等. 癃清片联合抗生素治疗双猪尾管置入术后尿路感染 [J]. 天津医药, 2007, 35(8): 595.