

· 临床论著 ·

40例水痘合并皮肤及软组织感染的临床分析

向攀 熊号峰 王芳 焦以庆 张铭 李传胜 蒲琳 郭利民 刘景院

【摘要】 目的 探讨水痘合并皮肤及软组织感染的临床特征、细菌学特点以及预后等。**方法** 对本院2007年1月至2010年1月收治的40例水痘合并皮肤及软组织感染病例进行回顾性分析。**结果** 入组患者中,水痘皮肤及软组织感染发生率35.4% (40/113),为住院患者最主要的并发症。溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌是水痘患者继发皮肤及软组织感染最常见病原菌。脓毒症休克是死亡的主要原因。本组水痘合并皮肤及软组织感染的患者无一进行水痘免疫接种。存活组和死亡组患者的白细胞(WBC)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、血肌酐(Cr)、C-反应蛋白(CRP)等指标差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 水痘合并皮肤及软组织感染者病死率仍较高,积极进行脓毒性休克的预防及治疗尤为关键,接种水痘疫苗可能是从根本上降低并预防水痘并发症的重要举措。

【关键词】 水痘;皮肤及软组织感染;脓毒性休克;水痘疫苗

Clinical features of 40 cases with varicella with skin and soft tissue infection XIANG Pan, XIONG Hao-feng, WANG Fang, JIAO Yi-qing, ZHANG Ming, LI Chuan-sheng, PU Lin, GUO Li-min, LIU Jing-yuan. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: LIU Jing-Yuan, Email: dtyyicu@outlook.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, bacteriology and prognosis of skin and soft tissue infection in varicella cases. **Methods** Total of 40 cases of varicella combined with skin and soft tissue infection were analyzed from January 2007 to January 2010 in our hospital, retrospectively. **Results** The incidence of skin and soft tissue infection with varicella inpatient was 35.4% (40/113), accounting for the primary cause for admission. Group A β -hemolytic streptococcus (GABHS), *Staphylococcus aureus* (SA) were the two major pathogenies. The primary reason of death was septic shock. No patient with skin and soft tissue infection was vaccinated. The white blood cell (WBC), platelet (PLT), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), prothrombin time activity (PTA), creatinine (Cr) and C-reactive protein (CRP) of survival group and death group were all with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** The mortality of varicella combined with skin and soft tissue infection is high. It is essential to prevent and administrate septic shock. Varicella vaccination may be an important measure to radically reduce and prevent the complications of varicella.

【Key words】 Varicella; Skin and soft tissue infection; Septic shock; Varicella vaccine

水痘是由水痘-带状疱疹病毒引起的急性传染病,可并发严重的皮肤及软组织感染、神经系统并发症、肺炎、肝肾功能损害^[1]。由于皮肤完整性遭到破坏和暂时性免疫功能低下,水痘患者常发生严重的皮肤及软组织感染,包括坏死性筋膜炎和严重的组织坏死,是主要的住院及致死原因。为全面分析水痘合并皮肤感染者的临床情况,现将本院2007年1月至2010年1月收治的40例水痘合并皮肤感染的

病例分析如下。

资料与方法

一、研究对象

经首都医科大学附属北京地坛医院病案系统查询,自2007年1月至2010年12月间,出院诊断为水痘的患者113例,以其中合并皮肤及软组织感染者40例为研究对象进行回顾性分析。

二、诊断标准

1. 所有病例均有发热、皮疹,皮疹分批出现,为红色斑丘疹、疱疹等,实验室检测水痘病毒IgM

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.03.013

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院危重症内科部

通讯作者: 刘景院, Email: dtyyicu@outlook.com

抗体阳性,临床确诊为水痘。诊断标准参考人民卫生出版社第7版《传染病学》^[2]。

2. 局部皮肤及软组织出现红肿热痛,疱疹液涂片、培养或者血培养发现致病菌,临床符合全身炎症反应综合征2条以上诊断标准即诊断为合并皮肤或软组织感染。诊断标准参考人民卫生出版社第7版《皮肤性病学》^[3]。

三、研究内容

主要研究合并皮肤感染的水痘患者人口学特点、临床特征、皮肤及软组织感染的细菌学特点以及治疗、预后等。

四、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料以率或百分比表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

1. 自2007年1月至2010年12月间,出院诊断为水痘的患者113例,合并皮肤及软组织感染40例(占35.4%),其中男性28例,女性12例。年龄2个月~33岁,平均年龄(9.6 ± 1.1)岁,其中 < 14 岁的儿童占80%。所有患者均未接种水痘疫苗,1例有水痘患者密切接触史。合并的主要基础疾病有:粒细胞白血病(3例)、淋巴瘤(1例)、肌炎(1例)。

2. 所有患者均有发热,其中体温峰值 $> 40^\circ\text{C}$ 者8例(占20%),发热时间2~10 d,平均(3.5 ± 1.7) d。

二、实验室检查

入组患者外周血白细胞为(15.3 ± 15.1) $\times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞百分比为(72.9 ± 19.7)%,血红蛋白为(126 ± 24) g/L,血小板为($173.4 \pm$

83.3) $\times 10^9/\text{L}$,其中血小板下降者8例,占20%,C-反应蛋白(75.4 ± 72.7) mg/dl。入组患者中ALT ≥ 40 U/L者19例,占47.9%,CK-MB ≥ 25 U/L者17例,占42.5%。

三、存活组和死亡组患者主要实验室指标比较
两组患者主要实验室指标比较显示,WBC、PLT、ALT、ALB、PTA、Cr和CRP等差异具有统计学意义,见表1。

四、合并皮肤及软组织感染情况

1. 软组织感染情况:40例合并皮肤感染的患者中,合并局部蜂窝织炎者10例(25%),其中面颈部3例(7.5%),胸背肩部3例(7.5%),下肢2例(5%),腹股沟部1例(2.5%),右足趾端坏疽1例(2.5%)。

2. 并发症:血小板减少者8例(20%)、合并脑炎4例(10%),肺炎2例(5%),化脓性扁桃体炎1例(2.5%),脓毒症8例(20%),脓毒性休克5例(12.5%)。

3. 细菌学:40例疱疹液涂片,革兰阳性菌32例(80%),革兰阴性菌8例(20%)。14例疱疹液培养出致病菌,其中溶血性链球菌6例(15%),金黄色葡萄球菌4例(10%),白色假丝酵母菌2例(5%),大肠埃希菌2例(5%)。8例血培养阳性,溶血性链球菌6例(15%),金黄色葡萄球菌2例(5%)。药物敏感试验方面:溶血性链球菌对青霉素等抗菌药物敏感性达100%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌1例(2.5%),2例(5%)念珠菌均对氟康唑敏感,阴性杆菌对三代头孢菌素、碳青霉烯类100%敏感。

五、治疗及预后

1. 所有患者均接受抗菌药物治疗,主要使用的抗菌药物有:三代头孢菌素(20例,50%)、

表1 存活组和死亡组患者主要实验室指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC (× 10 ⁹ /L)	N (%)	Hb (g/L)	PLT (× 10 ⁹ /L)
存活组	35	12.7 ± 6.1	70.7 ± 20.0	125.5 ± 25.6	189.3 ± 75.4
死亡组	5	33.9 ± 16.9	88.6 ± 5.6	128.2 ± 6.4	62.6 ± 41.7
<i>t</i>		−3.277	−1.962	−0.229	3.649
<i>P</i>		0.002 ^a	0.057	0.820	0.001 ^a

组别	例数	ALT (U/L)	ALB (g/L)	PTA (%)	Cr (μmol/L)	CRP (μmol/L)
存活组	35	59.5 ± 13.4	40.4 ± 4.9	79.9 ± 8.4	51.2 ± 19.0	58.7 ± 37.5
死亡组	5	2044.2 ± 914.2	34.6 ± 4.4	51.2 ± 11.7	124.8 ± 32.1	192.0 ± 161.2
<i>t</i>		−3.204	2.499	6.810	−7.390	−4.406
<i>P</i>		0.003 ^a	0.017 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a	0.000 ^a

注:^a $P < 0.05$,差异具有统计学意义

二代头孢菌素(9例, 22.5%)、碳青霉烯类(4例, 10%)、糖肽类(3例, 7.5%)、青霉素(2例, 5%)、克林霉素(2例, 5%)和氟康唑(1例, 2.5%), 平均抗菌药物使用时间为6 d, 30例(75%)患者使用阿昔洛韦行抗病毒治疗。

2. 40例患者中有5例(12.5%)死亡, 均为合并脓毒性休克者, 其中1例尸体解剖证实存在脑疝。5例死亡病例中男性4例, 女性1例, 平均年龄3.1岁, 其余患者均痊愈出院, 平均住院天数为7.45 d。

讨 论

水痘是由水痘-带状疱疹病毒引起的原发性急性传染病, 患者是唯一传染源, 主要通过呼吸道飞沫和直接接触传播, 人群普遍易感, 孕妇患水痘时, 胎儿亦可被感染。水痘大多数是一种温和的自限性病毒性疾病, 但在免疫功能低下甚至健康的患者中, 也可继发细菌感染、肺炎和脓毒症休克等严重并发症^[4]。约90%严重并发症出现在15岁以下儿童, 其中4岁以下儿童并发症的发生率最高^[1]。

Rivest等^[5]进行的水痘流行病学调查显示, 水痘并发症的发生率为2.9/10 000, 全部人群中病死率为2.6/100 000, 0~19岁患者病死率为0.5/100 000, 20岁以上患者病死率为111.4/100 000。19岁及以下患者中, 皮肤及软组织感染是最主要的并发症, 50%以上住院患者因此而住院, 其次是肺炎(13.55%)和神经系统并发症(8.4%)。成人中最主要并发症是肺炎, 占43.5%, 其次是血小板减少(22%)和皮肤感染(14.8%)。Ziebold等^[6]首次在德国范围内对免疫功能正常的儿童出现水痘严重并发症的进行前瞻性研究显示, 14 025 867例(同期1997年德国的儿童)16岁以下儿童严重水痘并发症发生率约为8.5/100 000。在119例合并严重并发症的水痘患者中, 最常见并发症为神经系统并发症, 为73例(61.3%), 另有46例(38.6%)合并皮肤等部位感染, 感染并发症大多发生在4岁以下患儿中, 4岁以上患儿明显减少。脑炎在1~13岁儿童均可见, 最多发生在7岁龄儿童(中位数年龄6.4岁)。小脑炎年龄分布类似感染并发症, 峰值为4岁, 中位数年龄为4.8岁。我国尚无大规模水痘发病率及严重并发症发生率的相关报道, 从本院收治的水痘患者资料分析, 皮肤及软组织感染是14岁以下儿童的最主要并发症, 发生率为30%~40%。而中枢神经系统并发症的比例远低于文献统计; 在2007至2010年本院住院的113例病例中, 诊断为水痘脑炎者共8例, 无小脑炎、脑膜炎和中枢性面瘫病例。在

接种疫苗前, Gowin等^[7]认为成人和儿童可因水痘引起严重并发症, 11%以上患者可能引起两种以上并发症, 92%以上儿童住院患者入院前身体健康。

GABHS(A组 β 溶血性链球菌)是水痘患者继发皮肤感染最常见病原菌, 其次为金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌等^[6]。本研究取得阳性结果的细菌学病例中, 溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌占71.1%, 其中蜂窝织炎有9例, 占22.5%, 发生右足趾端坏疽1例。局部皮疹继发GABHS(A组 β 溶血性链球菌)可导致蜂窝织炎、全身播散出现菌血症, 偶见坏死性筋膜炎。A组 β 溶血性链球菌常发生在水痘患者的皮肤表面, 因其产生链激酶、透明质酸酶和DNA酶而分解细胞成分而致感染扩散, 尤其是皮疹等所致皮肤屏障功能受损时, 从蜂窝组织炎进展到坏死性筋膜炎十分隐秘, 经常发生严重的组织坏死, 并且出现在临床做出正确诊断之前, 截肢术偶尔也发生在坏死性水痘的治疗上。Zittergruen等^[8]认为MRI能够描述出手足等部位感染的程度和深度, 并且也能发现已经使用抗生素治疗时感染的进展情况, 因此早期使用MRI能够有助于坏死性筋膜炎的诊断。

40例皮肤感染病例中有5例因严重脓毒性休克死亡, 1例合并脑炎经尸体解剖证实存在脑疝。而死亡病例中仅1例合并基础疾病, 其余4例无基础疾病, 均由外院转入本院, 转入时即存在弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。在Cameron等^[1]报道的合并严重并发症的112例(0.82/100 000)患者中, 菌血症/脓毒症休克者30例, 中毒休克综合征患者14例, 其中6例死亡, 5例与水痘直接相关, 其中4例伴有基础疾病, 1例死于宫腔内感染。2001年7月1日至2003年12月30日沙特阿拉伯发生的3802例水痘, 78例(2%)住院, 50例出现并发症, 儿童水痘并发症总体发生率为1.2%, 其中2例因脓毒性休克死亡, 总病死率为0.05%^[9]。在脓毒症休克治疗中, 控制及治疗感染尤为关键。首先, 预防及避免感染方面, 临床常见的局部应用碘伏擦痘及干扰素涂擦的疗效目前尚无循证医学证据, 对于是否能够减少皮肤感染的发生不得而知。其次, 及时诊断或识别细菌感染尤为重要, Geelen等^[10]认为在水痘期间, 持续发热或者四肢末端出现继发性发热, 即使无皮肤感染或蜂窝织炎发生, 也要考虑到 β 溶血性链球菌或者金黄色葡萄球菌感染的可能。同时抗感染治疗方面, 除常见细菌感染外, 随着广谱抗菌药物的使用, 对真菌感染亦需提高警

惕。在细菌耐药方面,除了发现1例MRSA外,其他细菌均对常见抗菌药物保持较高的敏感性。实验检测结果分析在存活组和死亡组患者的WBC、PLT、ALT、ALB、PTA、Cr和CRP等指标差异无统计学意义,尤其是与脓毒症相关的肝、肾功能损害以及血小板下降等指标尤为明显,对临床工作中及早发现并防治感染进展非常重要。

在一项随机双盲对照研究中,与安慰剂相比,阿昔洛韦在减少皮疹范围、皮损严重程度、发热持续时间以及全身不适等症状方面差异具有统计学意义。然而,继发皮肤细菌感染、脑炎等并发症在阿昔洛韦与安慰剂组中分布差异并无显著性差异,用阿昔洛韦治疗可以降低水痘并发症的发生率或者减轻并发症的严重程度,目前仍然不能确定^[11]。本研究入组40例患者中,34例患者因高热使用过一种及以上非甾体类药物,非甾体类药物能够损害中性粒细胞的功能,降低白细胞集聚,增加细胞因子的产生,加重了葡萄球菌及链球菌的感染^[12]。同时非甾体类药物可能因为缓解疼痛、退热、减轻肿胀等而掩盖了疾病进展的信号,进而延误了诊断及治疗^[13-14]。提示在儿童水痘患者中,有明显皮损及严重免疫功能低下者慎用非甾体类药物。

安全有效的减毒水痘活疫苗早在1970年已研制成功,其能阻止85%的接种水痘疫苗的患儿发生水痘-带状疱疹病毒感染,能防治97%的患者出现严重水痘^[15-16]。12岁后带状疱疹发病率随年龄增加而递增,60岁以上老年人发病率可达7%。研究人员进行了两年半的跟踪调查,发现17万例2002至2008年间接种水痘疫苗的12岁(含)以下儿童仅有122例儿童在调查期内患带状疱疹,发病率约为0.27%,远低于未接种水痘疫苗的儿童^[17]。本研究入组患者中无1例接种水痘疫苗,除1例有明确水痘患者密切接触史外,其余均为散发病例。目前,在我国水痘疫苗为自愿自费接种疫苗,属于应急接种范围。因缺少大规模水痘发病率及病死率调查以及接种疫苗后发病率及病死率等变化的客观证据,水痘疫苗由二类疫苗何时调整为一类疫苗以及如果水痘疫苗被列入免费疫苗,那么免费接种人群年龄段、接种剂量、间隔多久需要追加接种等问题还需要进一步研究和论证,但从阻止水痘的发病率及预防致死致残方面看,除却成本效益等因素,水痘疫苗接种应该被纳入计划免疫范畴^[18]。

向攀,熊号峰,王芳,等. 40例水痘合并皮肤及软组织感染的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 382-385.

参 考 文 献

- 1 Cameron JC, Allan G, Johnston F, et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*, 2007, 92(12): 1062-1066.
- 2 杨绍基. 传染病学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 75-78.
- 3 张学军. 皮肤性病学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 69-72.
- 4 Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Bacterial complications of primary varicella in children. *Clin Infect Dis*, 1996, 23(1): 698-705.
- 5 Rivest P, Bedard L, Valiquette L, et al. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994 to March 1996. *Can J Infect Dis*, 2001, 12(1): 21-26.
- 6 Ziebold C, von Kries R, Lang R, et al. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *J Pediatrics*, 2001, 108(5): 79-85.
- 7 Gowin E, Wysocki J, Michalak M. Don't forget how severe varicella can be-complications of varicella in children in a defined Polish population. *Int J Infect Dis*, 2013, 25(10): 1016-1024.
- 8 Zittergruen M, Grose C. Magnetic resonance imaging for early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Pediatr Emerg Care*, 1993, 9(1): 26-28.
- 9 Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, et al. Chickenpox complications in Saudi Arabia: is it time for routine varicella vaccination? *Int J Infect Dis*, 2006, 10(2): 156-161.
- 10 Geelen SP, Graeff ER. Invasive streptococcal infection as a complication of chickenpox. *Ned Tijdschr geneesk*, 1998, 142(20): 1113-1116.
- 11 Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*, 1991, 325(22): 1539-1544.
- 12 Dubos F, Hue V, Grandbastien B, et al. Bacterial skin infections in children hospitalized with varicella: a possible negative impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Acta Derm Venereol*, 2008, 88(1): 26-30.
- 13 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Severe invasive group A streptococcal infections: a subject review. *Pediatrics*, 1998, 101(3): 136-140.
- 14 Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(2): 203-209.
- 15 Raulin O, Durand G, Gillet Y, et al. Toxin profiling of staphylococcus aureus strains involved in varicella superinfection. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(5): 1696-1700.
- 16 Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*, 2007, 15(11): 1121-1129.
- 17 Civen R, Chaves SS, Jumaan A, et al. The incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children and adolescents after implementation of varicella vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(11): 954-959.
- 18 Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine*, 2002, 20(7): 1113-1125.

(收稿日期: 2013-1-31)

(本文编辑: 孙荣华)