

磺胺嘧啶银治疗烧伤的有效性和安全性的系统评价和 Meta 分析

李文蕾^{1*}, 郭玉金^{2#} (1. 济宁医学院附属医院烧伤整形美容科, 山东 济宁 272007; 2. 济宁市第一人民医院临床药学科, 山东 济宁 272002)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)04-0469-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.04.019



摘要 目的:系统评价磺胺嘧啶银局部治疗烧伤的有效性和安全性。方法:计算机检索 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等数据库,选取磺胺嘧啶银局部治疗烧伤的随机对照研究(干预措施为磺胺嘧啶银,对照措施为其他材料),检索时间均限定为 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日。对于纳入的随机对照研究,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具评价其方法学质量,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析,比较磺胺嘧啶银与其他材料治疗烧伤的创面愈合时间、感染率等指标。结果:最终纳入 11 篇文献,Meta 分析结果表明,与其他材料比较,磺胺嘧啶银并不能更好地缩短烧伤的创面愈合时间,差异无统计学意义($MD = -0.31, 95\% CI = -2.89 \sim 2.26, P = 0.81$);另外,磺胺嘧啶银组患者的感染率(18.09%)与其他材料组(14.81%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:基于目前的临床研究,与其他材料相比,磺胺嘧啶银在烧伤患者的创面愈合方面显示出更差的效果;在预防感染方面,磺胺嘧啶银与其他材料之间没有观察到差异。

关键词 磺胺嘧啶银; 烧伤感染; Meta 分析

Systematic Review and Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Silver Sulfadiazine in the Treatment of Burn

LI Wenlei¹, GUO Yujin² (1. Dept. of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Shandong Jining 272007, China; 2. Dept. of Clinical Medicine, Jining First People's Hospital, Shandong Jining 272002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of silver sulfadiazine ointment in local treatment of burn. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library and other databases were retrieved to collect the randomized controlled study with silver sulfadiazine ointment in local treatment of burn (intervention with silver sulfadiazine and control with other materials). The retrieval time was from Jan. 1st, 2010 to Jun. 1st, 2022. For the included randomized controlled studies, Cochrane bias risk assessment tool was used to evaluate study quality, and RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis to compare the wound healing time and infection rate of burn treated by silver sulfadiazine and other materials. **RESULTS:** Totally 11 studies were included. Meta-analysis results showed that compared with other materials, silver sulfadiazine could not shorten the wound healing time of burn, and the difference was not statistically significant ($MD = -0.31, 95\% CI = -2.89 \sim 2.26, P = 0.81$). Meanwhile, there was no significant difference in the infection rate between silver sulfadiazine group and other materials group (18.09% vs. 14.81%, $P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Based on current clinical studies, silver sulfadiazine has shown worse effect on wound healing in burn than other materials. No differences are observed between silver sulfadiazine and other materials in the prevention of infection

KEYWORDS Silver sulfadiazine; Burn infection; Meta-analysis

烧伤常被认为是过热引起的皮肤损伤,更广泛地说,烧伤是主要由热能或其他急性暴露引起的皮肤或其他组织创伤,

* 主管护师。研究方向:烧伤治疗及护理研究。E-mail: 1349230636@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药物治疗与合理应用。E-mail: gyj@126.com

当皮肤或其他组织的部分或全部细胞受到热、电、摩擦、化学物质或辐射破坏时,则发生烧伤^[1-2]。烧伤的治疗效果与多种因素相关,如深度、广度、烧伤部位、患者年龄、吸入性损伤存在与否、电烧伤、基础疾病等^[3]。烧伤的治疗包括降温、疼痛治疗、清洗及使用敷料等^[4]。其中,磺胺嘧啶银因易于应用、成本低、无痛等优点而被广泛用于治疗 II 度和 III 度烧伤^[5]。

一项系统评价强调,缺乏证据表明含银敷料对预防感染和一般伤口愈合(包括烧伤)的作用^[6]。对于烧伤,磺胺嘧啶银对预防部分厚度烧伤患者的伤口感染没有显示出有益效果。Hussain 等^[7]指出,虽然有抗菌作用的证据,但没有直接证据表明磺胺嘧啶银可以预防感染,并报告了愈合过程延迟的发生。这些对细菌有毒的银也可能影响皮肤本身的细胞并延缓创面愈合,并且已知磺胺嘧啶银能延缓角质形成细胞和成纤维细胞的生长^[8]。有研究发现,含有银的化合物会延缓伤口愈合过程,并且银可能在各种宿主细胞中具有严重的细胞毒性^[9]。作为一种金属,银是相对惰性的,但一旦被流体电离,其就会变得高度反应,并与细胞膜的蛋白质结合,导致大量细胞变性和线粒体功能障碍;无论释放银的载体如何(溶液、乳膏、软膏或纳米晶体形式),其对角质形成细胞和成纤维细胞都具有高毒性^[8]。因此,虽然磺胺嘧啶银已被大多数烧伤治疗中心大量使用,但与其他材料相比,磺胺嘧啶银在预防感染和促进创面愈合方面的作用仍然没有确切的答案。鉴于上述信息,本研究的目的是通过 Meta 分析进行系统评价,比较磺胺嘧啶银与其他材料在局部治疗烧伤中与伤口愈合和感染预防有关的效果。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照研究。(2)研究对象:烧伤患者。(3)干预措施:磺胺嘧啶银。(4)对照措施:其他材料。(5)结局指标:感染控制或伤口愈合。(6)排除标准:非随机对照研究;病例报告、指南、综述、摘要及动物实验等文献;研究内容不吻合的文献;未找到全文或结果未发表的文献;非英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机联网检索各数据库,获得相关文献。数据库包括 PubMed、Embase 和 the Cochrane Library 等,并对检索到的数据进行详细检查以查找更多相关文献。检索时间均限定为 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日。数据检索策略为主题词+自由词,其中主题词为“Burns”和“Silver Sulfadiazine”,自由词为“Silvadene”和“Silver Sulfadiazine”等。

1.3 文献筛选和数据提取

本研究严格按照纳入与排除标准对检索到的所有文献进行筛选。剔除重复文献后,根据标准对所有文献的标题和摘要进行初筛,根据筛选结果将可能纳入统计的文献通过阅读全文复筛,对最终符合标准的文献进行数据提取。提取的数据:第一作者、发表时间、研究设计、纳入研究的样本特征及总数、干预及对照措施、基线水平及主要结局指标等。以上文献筛选和数据提取均由 2 名研究者分别独立完成,如发现结果有分歧,则通过第 3 名研究者再次评估后获得最终结果。

1.4 方法学质量评价

对于纳入的随机对照研究,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具^[10]评价其方法学质量。包括随机序列产生、分配隐藏、研究对象/干预者盲法、结果测评者盲法、结果数据完整性、不全结局数据报告和其他偏倚 7 个条目;5 条及以上存在低度偏倚

风险,为高质量;3~4 条存在中度偏倚风险,为中质量;3 条以下存在高度偏倚风险,为低质量。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。采用 Q 检验及 χ^2 检验评估原始研究之间的异质性,若 $P < 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$,提示选择的研究之间存在异质性,采用随机效应模型合并效应量;否则,采用固定效应模型合并效应量。结局指标的合并结果采用平均差(MD)的合并统计效应量,并计算 95%CI。使用独立样本 T 检验比较感染率(百分比)的平均值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

首次检索发现 217 篇文献,剔除重复文献及摘要内容不符合纳入标准的文献,对剩余的 20 篇文献进行全文筛查,其中有 9 篇不符合纳入标准,最终纳入 11 篇文献^[11-21],均为英文文献,见图 1。

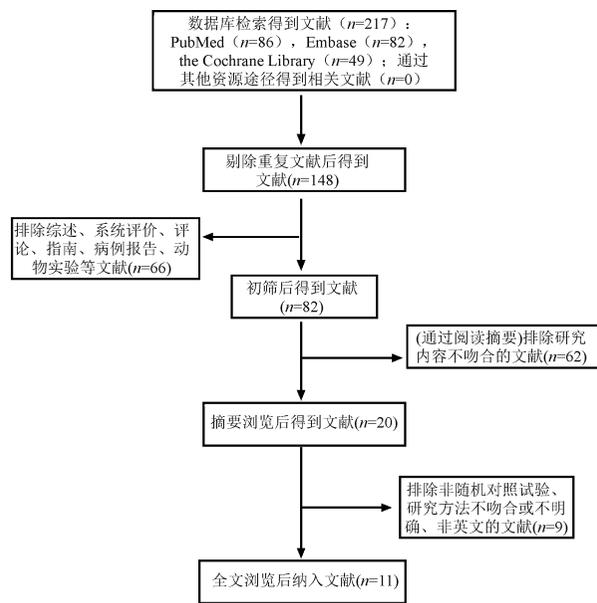


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征

所有研究中干预组患者均使用磺胺嘧啶银,对照组患者共使用了 11 种不同类型的敷料;大部分研究的患者为 II 度烧伤或部分皮层烧伤患者;患者以成人为主,仅 2 项研究^[15,18]纳入了儿童患者;1 项研究^[15]只评估了感染的结果,6 项研究^[12,14,17-18,20-21]只评估了创面愈合时间,1 项研究^[11]评估了创面愈合率,3 项研究^[13,16,19]同时评估了感染和创面愈合时间,见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

11 项研究的方法学质量评价结果见表 2。4 项研究的质量较高,其余 7 项研究的质量较低。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 创面愈合时间:为进行 Meta 分析,排除所有未显示创面愈合时间均值和标准差的研究。因此,共涉及 5 项研

表 1 纳入研究的基本特征

文献	国家或地区	总病例数	病例数		平均年龄/岁	烧伤分级	干预措施		主要结局指标
			干预组	对照组			干预组	对照组	
Tang 等(2015年) ^[11]	中国	153	82	71	30.00	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	软聚硅酮银离子泡沫敷料	创面愈合率(85.2% vs. 87.1%)
Genuino 等(2014年) ^[12]	亚洲	38	19	19	31.50	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	凡士林	创面愈合时间[(7.8±2.1) d vs. (6.2±2.8) d]
Shahzad 等(2013年) ^[13]	巴基斯坦	50	25	25	40.00	Ⅱ度烧伤	磺胺嘧啶银	芦荟胶	感染率(16% vs. 25%);创面愈合时间[(11.00±4.18) d vs. (24.24±11.16) d]
Oen 等(2012年) ^[14]	荷兰	154	76	78	41.60	Ⅱ度烧伤	磺胺嘧啶银	磺胺嘧啶银+硝酸铷	创面愈合时间(11 d vs. 9 d)
Ostlie 等(2012年) ^[15]	美国	100	50	50	9.00	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	胶原酶软膏	感染率(2% vs. 14%)
Silverstein 等(2011年) ^[16]	墨西哥	101	51	50	38.35	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	软聚硅酮银离子泡沫敷料	感染率(15.69% vs. 12.24%);创面愈合时间[(17.11 d vs. 13.44 d)]
Piatkowski 等(2011年) ^[17]	德国	60	30	30	40.25	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	一种含聚己二醇的生物纤维素敷料	创面愈合时间(10 d vs. 10 d)
Mostaque 等(2011年) ^[18]	孟加拉	102	51	51	3.82	Ⅱ度烧伤	磺胺嘧啶银	羊膜	创面愈合时间[(13.33±0.95) d vs. (14.02±0.96) d]
Malik 等(2010年) ^[19]	巴基斯坦	150	78	72	28.00	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	蜂蜜	感染率(38.67% vs. 8.00%);创面愈合时间[(15.62±4.40) d vs. (13.47±4.06) d]
Muangman 等(2010年) ^[20]	泰国	70	35	35	38.60	部分皮层烧伤	磺胺嘧啶银	亲水性纤维含银敷料	创面愈合时间[(13.7±4.3) d vs. (10.0±3.0) d]
Grippaudo 等(2010年) ^[21]	意大利	80	41	39	33.50	Ⅱ度烧伤	磺胺嘧啶银	Procutase	创面愈合时间(13.5 d vs. 11.0 d)

表 2 纳入研究的方法学质量评价

文献	随机序列产生	分配隐藏	研究对象/干预者盲法	结果测评者盲法	结果数据完整性	不全结局数据报告	其他偏倚	质量等级
Tang 等(2015年) ^[11]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	高风险	高风险	中质量
Genuino 等(2014年) ^[12]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	高质量
Shahzad 等(2013年) ^[13]	低风险	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚	中质量
Oen 等(2012年) ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	高风险	中质量
Ostlie 等(2012年) ^[15]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	不清楚	高质量
Silverstein 等(2011年) ^[16]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	中质量
Piatkowski 等(2011年) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	中质量
Mostaque 等(2011年) ^[18]	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	高质量
Malik 等(2010年) ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	中质量
Muangman 等(2010年) ^[20]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	中质量
Grippaudo 等(2010年) ^[21]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	高质量

究^[12-13,18-20],包含受试者 410 例,经过异质性检验, $I^2 = 94\%$, $P < 0.000 01$,提示研究之间存在异质性,选择随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组患者创面愈合时间的差异无统计学意义($MD = -0.31, 95\% CI = -2.89 \sim 2.26, P = 0.81$),提示相较于其他材料,磺胺嘧啶银并不能更好地缩短烧伤的创面愈合时间,见图 2。

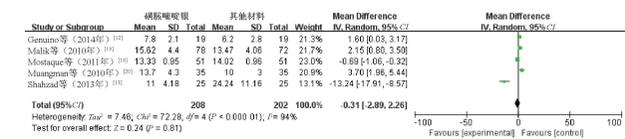


图 2 磺胺嘧啶银与其他材料治疗烧伤的创面愈合时间比较的 Meta 分析

2.4.2 感染率: 评估感染的文献数量较少,仅 4 篇文献^[13,15-16,19],可用信息质量较差,不利于对该结果的统计分析。干预组患者的感染率为 18.09%,与对照组(14.81%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

局部治疗烧伤的方法多种多样,使得医务人员难以做出最佳决定。磺胺嘧啶银由于其低成本性及高可用性被广泛用于Ⅱ度和Ⅲ度烧伤的局部治疗^[5]。尽管磺胺嘧啶银被广泛使用,但仍缺乏可靠的证据证明磺胺嘧啶银在预防感染和促进伤口再上皮化方面的功效^[6]。因此,本研究利用循证的概念,通过系统评价和 Meta 分析,比较了磺胺嘧啶银与其他材料在治疗Ⅱ度和Ⅲ度烧伤方面的有效性和安全性。

初步检索发现了 217 项研究,然而在根据纳入与排除标准筛选后仅剩 11 项研究。其中 4 项研究^[13,15-16,19]分析了感染的结果,10 项研究^[11-14,16-21]分析了再上皮化的结果(3 项研究^[13,16,19]同时评估了上述 2 种结果)。此次筛选结果表明,尽管该领域有大量研究发表,但已发表的研究质量极差,多以病例报告和一系列影响较小的病例分析而非随机对照研究为主。最初,本研究检索的是近十年发表的文献,但由于可纳入的文献太少,又延长了发表时间以获得更多的随机对照试验。关于所选临床研究的特征,本研究中纳入的多为Ⅱ度或部分皮层烧伤的患者;另外,大多数研究是针对男女青年患者,但也包括一些儿童患者。

由图 2 可见,将磺胺嘧啶银与其他材料进行比较时,发现使用其他材料治疗烧伤可能有更好的结局,伤口可以在更短的时间内愈合,这一发现证实了银在伤口细胞中的毒性以及随之而来的对病变再上皮化的伤害^[9,22]。值得一提的是,本次 Meta 分析中发现了使用皮肤替代物(羊膜)的随机对照研究^[18],这种类型的材料可释放生长因子,刺激角质形成细胞的迁移,加速再上皮化过程。总的来说,所纳入的临床研究都将磺胺嘧啶银与其他材料进行了比较,使得磺胺嘧啶银与特定材料进行比较变得困难。需要指出的是,Tang 等^[11]和 Silverstein 等^[16]都使用的是含银的新型材料,这些材料与磺胺嘧啶银相比可以控制银释放的速度并可以减少体液流失及微生物侵入的可能,在伤口愈合和感染率方面,新型含银材料似乎有更好的表现。

关于感染的结果,这是本次 Meta 分析的一个重要限制,很

少有研究可供选择,大多数研究质量较差,数据非常简洁,没有非常详细的信息。因此,必须非常谨慎地分析该指标的结果,因为迄今为止,文献中的研究并未就磺胺嘧啶银对感染预防的影响得出明确的结论。大量临床研究表明了银作为杀菌剂的积极作用^[23-25];然而,在评估烧伤治疗的临床研究结果中,无法证明其预防感染的的能力。无银材料的优越结果可能是由于这些材料加速了上皮再形成,缩短了伤口保持开放的时间,从而减少了细菌入侵的时间^[26]。

在临床实践中已能观察到磺胺嘧啶银作为一种抗菌剂在控制烧伤感染中的综合应用,其是大多数烧伤治疗中心的首选治疗方法。然而本研究结果表明,与其他类型的敷料比较,磺胺嘧啶银可能存在损害再上皮化的过程。因此,磺胺嘧啶银的广泛使用应引起卫生专业人员警惕,因为其可能不是治疗烧伤的最佳选择。

综上所述,其他材料在烧伤患者创面愈合方面显示出比磺胺嘧啶银更好的结果,可减少烧伤愈合所需的时间。然而,目前依然迫切需要大量高质量的随机对照试验,以进一步研究磺胺嘧啶银在烧伤治疗中的安全性和有效性。

参考文献

- [1] KAGAN R J, PECK M D, AHRENHOLZ D H, et al. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes: an expert panel white paper[J]. *J Burn Care Res*, 2013, 34(2): e60-e79.
- [2] HETTIARATCHY S, DZIEWULSKI P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns[J]. *BMJ*, 2004, 328(7453): 1427-1429.
- [3] SAFFLE J R, DAVIS B, WILLIAMS P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient Registry [J]. *J Burn Care Rehabil*, 1995, 16(3 Pt 1): 219-232.
- [4] GAMST-JENSEN H, VEDEL P N, LINDBERG-LARSEN V O, et al. Acute pain management in burn patients: appraisal and thematic analysis of four clinical guidelines [J]. *Burns*, 2014, 40(8): 1463-1469.
- [5] FOX C L Jr. Pharmacology and clinical use of silver sulfadiazine and related topical antimicrobial agents[J]. *Pahlavi Med J*, 1977, 8(1): 45-64.
- [6] STORM-VERSLOOT M N, VOS C G, UBBINK D T, et al. Topical silver for preventing wound infection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (3): CD006478.
- [7] HUSSAIN S, FERGUSON C. Best evidence topic report. Silver sulphadiazine cream in burns[J]. *Emerg Med J*, 2006, 23(12): 929-932.
- [8] HAJSKÁ M, SLOBODNÍKOVÁ L, HUPKOVÁ H, et al. *In vitro* efficacy of various topical antimicrobial agents in different time periods from contamination to application against 6 multidrug-resistant bacterial strains isolated from burn patients [J]. *Burns*, 2014, 40(4): 713-718.
- [9] KEMPF M, KIMBLE R M, CUTTLE L. Cytotoxicity testing of burn wound dressings, ointments and creams: a method using

- polycarbonate cell culture inserts on a cell culture system [J]. *Burns*, 2011, 37(6): 994-1000.
- [10] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-200.
- [11] TANG H T, LV G Z, FU J F, et al. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness burn injuries[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(5): 1000-1007.
- [12] GENUINO G A S, BALUYUT-ANGELES K V, ESPIRITU A P T, et al. Topical petrolatum gel alone versus topical silver sulfadiazine with standard gauze dressings for the treatment of superficial partial thickness burns in adults: a randomized controlled trial[J]. *Burns*, 2014, 40(7): 1267-1273.
- [13] SHAHZAD M N, AHMED N. Effectiveness of Aloe Vera gel compared with 1% silver sulphadiazine cream as burn wound dressing in second degree burns[J]. *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(2): 225-230.
- [14] OEN I M M H, VAN BAAR M E, MIDDELKOOP E, et al. Effectiveness of cerium nitrate-silver sulfadiazine in the treatment of facial burns: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 130(2): 274e-283e.
- [15] OSTLIE D J, 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]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(6): 1204-1207.
- [16] SILVERSTEIN P, HEIMBACH D, MEITES H, et al. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter study to evaluate the cost-effectiveness, performance, tolerance, and safety of a silver-containing soft silicone foam dressing (intervention) vs silver sulfadiazine cream[J]. *J Burn Care Res*, 2011, 32(6): 617-626.
- [17] PIATKOWSKI A, DRUMMER N, ANDRIESEN A, et al. Randomized controlled single center study comparing a polyhexanide containing bio-cellulose dressing with silver sulfadiazine cream in partial-thickness dermal burns[J]. *Burns*, 2011, 37(5): 800-804.
- [18] MOSTAQUE A K, RAHMAN K B M A. Comparisons of the effects of biological membrane (amion) and silver sulfadiazine in the management of burn wounds in children [J]. *J Burn Care Res*, 2011, 32(2): 200-209.
- [19] MALIK K I, MALIK M A N, ASLAM A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns[J]. *Int Wound J*, 2010, 7(5): 413-417.
- [20] MUANGMAN P, PUNDEE C, OPASANON S, et al. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns[J]. *Int Wound J*, 2010, 7(4): 271-276.
- [21] GRIPPAUDO F R, CARINI L, BALDINI R. Procatase versus 1% silver sulphadiazine in the treatment of minor burns [J]. *Burns*, 2010, 36(6): 871-875.

(下转第 477 页)