

覆盖式负压封闭引流技术运用于广西竹叶青属毒蛇咬伤的临床研究

罗毅¹ 张剑锋² 翟崇宇¹ 吴雪³ 王琦³ 黄国亮⁴

¹柳州市人民医院急诊科/桂中桂北蛇伤救治基地,广西壮族自治区柳州 545006; ²广西医科大学第二附属医院急诊科,南宁 530021; ³柳州市中医医院急诊科/柳州市中西医结合蛇伤救治中心,广西壮族自治区柳州 545001; ⁴联勤保障部队解放军第910医院急诊科,福建泉州 362000

罗毅现在柳州市中医医院急诊科/柳州市中西医结合蛇伤救治中心工作

通信作者:张剑锋, Email: Zhangjianfen9930@163.com

【摘要】 目的 自行拟定竹叶青属毒蛇咬伤诊断标准,并探讨覆盖式负压封闭引流(VSD)技术用于竹叶青属毒蛇咬伤的临床治疗效果及作用机制。方法 参照《中国蛇伤急救学》《中国蛇类》中有关内容制定广西竹叶青属毒蛇咬伤诊断标准:①肇事蛇为广西竹叶青属毒蛇;②患者所述蛇的外观形态基本符合广西竹叶青属毒蛇特征;③具备血液毒临床表现,即局部肿胀、伤口剧烈疼痛、部分患者出现皮下瘀斑。具备①或同时具备②和③即可诊断。选择2016年1月至2020年1月桂中桂北蛇伤救治基地/柳州市中西医结合蛇伤救治中心收治的广西竹叶青属毒蛇咬伤患者作为观察对象。将患者分为普通治疗组和覆盖式VSD技术组,每组60例。普通治疗组给予抗蛇毒血清、抗破伤风、伤口周边局封、抗炎、硫酸镁纱布外敷患肢、对症支持治疗等处理;覆盖式VSD技术组在普通治疗组基础上运用覆盖式VSD技术。两组从入院治疗次日开始计算周期,治疗周期均为7d。在治疗周期中,每日08:00取血后采用全自动血细胞分析仪检测红细胞计数(RBC)和血红蛋白(Hb),全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib),并记录患肢肿胀程度及皮下瘀斑出现情况。结果 在治疗周期不同时间点,覆盖式VSD技术组与普通治疗组PT、APTT、Fib动态变化趋势差异均有统计学意义,两组Fib于第1~4天均有下降,第5天开始逐步回升,第4天覆盖式VSD技术组Fib最低值高于普通治疗组($g/L: 0.70 \pm 0.03$ 比 0.41 ± 0.01 , $P < 0.05$);两组PT在治疗周期前中期均有上升,后期回落,第5天覆盖式VSD技术组PT峰值明显低于普通治疗组($s: 25.2 \pm 0.1$ 比 35.4 ± 0.2 , $P < 0.05$),且第7天覆盖式VSD技术组PT恢复至正常范围,普通治疗组仍异常;两组APTT在治疗周期一开始均增高并逐渐回落,第3天覆盖式VSD技术组APTT峰值低于普通治疗组($s: 47.3 \pm 0.1$ 比 55.7 ± 0.2 , $P < 0.05$),其上升与下降速率也较普通治疗组平缓。而两组间RBC、Hb变化比较差异无统计学意义。随着时间的推移,两组患者患肢肿胀程度均有不同程度地缓解,覆盖式VSD技术组缓解程度较普通治疗组更为明显,组间差异有统计学意义($\chi^2 = 86.060$, $P = 0.000$);且覆盖式VSD技术组皮下瘀斑出现率明显低于普通治疗组(13.3%比40.0%, $\chi^2 = 10.909$, $P = 0.002$)。结论 将覆盖式VSD技术用于广西竹叶青属毒蛇咬伤并不加重出血,在有利于患肢消肿的同时还能促进凝血功能恢复,能更好地控制凝血功能障碍所致的不良事件发生。

【关键词】 竹叶青; 蛇咬伤; 负压封闭引流; 凝血功能

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委青年基金(Z20200021);广西壮族自治区柳州市科研与技术开发计划项目(2017BH20302)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200316-00217

Clinical study on the application of covered vacuum sealing drainage technology to the bite of venomous snakes of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi

Luo Yi¹, Zhang Jianfeng², Zhai Chongyu¹, Wu Xue³, Wang Qi³, Huang Guoliang⁴

¹Department of Emergency, Liuzhou People's Hospital/Snake Injury Treatment Base in Central and Northern Guangxi, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ³Department of Emergency, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital/Liuzhou Integrated Chinese and Western Medicine Snake Injury Treatment Center, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ⁴Department of Emergency, the 910th Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China

Luo Yi is working on the Department of Emergency, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital/Liuzhou Integrated Chinese and Western Medicine Snake Injury Treatment Center, Liuzhou 545001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Corresponding author: Zhang Jianfeng, Email: Zhangjianfen9930@163.com

【Abstract】 Objective To established the diagnostic criteria for venomous snakebite of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi by ourselves, and explore the clinical effect and mechanism of covered vacuum sealing drainage (VSD) in the treatment for venomous snakebite of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi. **Methods** According to the Chinese

emergency medicine for snakebite and the Chinese snake, the diagnostic criteria for venomous snakebite of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi were formulated: ① the responsible venomous snake was identified as *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi; ② the appearance and morphology of the venomous snake described by the patient basically conformed to the characteristics of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi; ③ clinical manifestations of hematotoxin included local swelling, severe wound pain, and subcutaneous ecchymosis in some patients; having ① or both ② and ③ could be diagnosed. The patients with venomous snakebite of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi admitted to Snake Injury Treatment Base in Central and Northern Guangxi/Liuzhou Integrated Chinese and Western Medicine Snake Injury Treatment Center from January 2016 to January 2020 were enrolled. The patients were divided into the general treatment group and the covered VSD technology group, with 60 patients in each group. The general treatment group was treated with antivenom, anti-tetanus, closed injection around the wound, anti-inflammatory, magnesium sulfate gauze applied on the affected limb, symptomatic support treatment. The covered VSD technique was used in the covered VSD technology group based on the treatment options of the general treatment group. Treatment cycle of both groups were calculated from the next day of admission and lasted for 7 days. In the treatment cycle, blood was collected at 08:00 every day. The red blood cell count (RBC) and hemoglobin (Hb) were detected by automatic blood cell analyzer. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen (Fib) were detected by automatic blood coagulation analyzer, and the affected limb swelling degree and the appearance of subcutaneous ecchymosis were recorded. **Results** At different time points in the treatment cycle, the dynamic change trends of PT, APTT and Fib in the covered VSD technology group and the general treatment group were significantly different. Fib in both groups decreased on the 1–4 days, and gradually rose on the 5th day, and the lowest Fib value in the covered VSD technology group on the 4th day was higher than that in the general treatment group (g/L: 0.70 ± 0.03 vs. 0.41 ± 0.01 , $P < 0.05$). In the treatment cycle, PT of both groups increased in the early and middle stage, but decreased in the later stage. The peak value of PT of the covered VSD technology group on the 5th day was significantly lower than that of the general treatment group (s: 25.2 ± 0.1 vs. 35.4 ± 0.2 , $P < 0.05$), and the PT of the covered VSD technology group returned to the normal range on the 7th day, while the PT of the general treatment group was still abnormal. APTT in both groups increased at the beginning of the treatment cycle and gradually decreased. The peak value of APTT of the covered VSD technology group on the 3th day was lower than that in the general treatment group (s: 47.3 ± 0.1 vs. 55.7 ± 0.2 , $P < 0.05$), and the rate of increase and decline was also more gradual than that in the general treatment group. There was no significant difference in RBC or Hb between the two groups. With the passage of time, the degree of affected limb swelling was relieved to different degrees in both groups, and the remission degree in the covered VSD technology group was more obvious than that in the general treatment group, and there was significant difference between the two groups ($\chi^2 = 86.060$, $P = 0.000$). The occurrence rate of subcutaneous ecchymosis in the covered VSD technology group was significantly lower than that in the general treatment group (13.3% vs. 40.0%, $\chi^2 = 10.909$, $P = 0.002$). **Conclusions** The application of covered VSD technology to the venomous snakebite of *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi does not aggravate the bleeding. It is beneficial to the reduction of the swelling of the affected limb, and also promotes the recovery of coagulation function, which can better control the occurrence of adverse events caused by coagulation dysfunction.

【Key words】 *Trimeresurus stejnegeri*; Snake bite; Vacuum sealing drainage; Coagulation function

Fund program: Youth Fund of Health Commission of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China (Z20200021); Liuzhou City Science and Technology Development Plan Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China (2017BH20302)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200316-00217

竹叶青属毒蛇为管状毒牙类、血液毒蛇种,隶属于蝰科蝮亚科。中国迄今为止共发现6种竹叶青属毒蛇:白唇竹叶青、福建竹叶青、云南竹叶青、墨脱竹叶青、西藏竹叶青、台湾竹叶青^[1];广西壮族自治区境内仅分布2种竹叶青,分别为白唇竹叶青与福建竹叶青^[2]。竹叶青属毒蛇咬伤后不但伤肢高度肿胀疼痛,而且凝血功能障碍往往无法避免,部分患者出现急性皮下广泛出血,甚至由于严重的类弥散性血管内凝血(DIC)可导致颅内、腹腔内出血致死^[3]。由于竹叶青属毒蛇种类繁多、形态不一,毒理机制、临床表现不尽相同,基于蛇类动物学、毒理学、蛇伤临床的跨界研究资料相对匮乏等原因,目前国内均无竹叶青属毒蛇咬伤的确切诊断标准。

现今我国仍无法制备价格适宜的有效单价竹叶青血清,目前临床上多数采取五步蛇血清联合中西医结合的保守疗法,而运用覆盖式负压封闭引流(VSD)技术治疗竹叶青属毒蛇咬伤鲜有研究,且从毒理学视角对该项技术运用于竹叶青属毒蛇咬伤患者的治疗作用机制尚未阐明。本研究参照《中国蛇伤急救学》^[4]、《中国蛇类》^[1]中有关内容,在结合动物学分类、形态特征、临床表现基础上自行拟定广西竹叶青属毒蛇咬伤诊断标准,并探讨覆盖式VSD技术治疗竹叶青属毒蛇咬伤的疗效及作用机制。

1 广西竹叶青属毒蛇的形态特征与鉴别要点

毒蛇动物学种类不同,其毒理机制大相径庭,毒理机制不同决定蛇咬伤临床表现与针对性治疗方法

有着明显的差异。目前国内外蛇咬伤快速准确诊断是以肇事蛇临床标本的动物学形态特征鉴别作为重要依据或“金标准”^[2,5],基于蛇种动物学分类的准确蛇伤诊断非常重要。国内有研究提示广西分布的两种竹叶青蛇咬伤在毒性强度与临床严重程度分型等方面均有较大差异^[6],但在蛇种形态特征鉴别方面存在混淆甚至错误,蛇种分类不明降低了研究的可信度。为了本研究设计的严谨性,有必要先阐述广西竹叶青属毒蛇的形态特征与鉴别要点。

1.1 广西竹叶青属毒蛇特征: 通体背侧以绿色为主,头呈三角形与颈区分明显;眼睛红色、瞳孔直立椭圆形;蛇体一侧或两侧有一条白色或黄白色(或红白色)线纹;尾背和尾末端呈焦红色。

1.2 白唇竹叶青蛇与福建竹叶青蛇的形态区别^[7]: 白唇竹叶青蛇鼻间鳞较大,彼此相切(少数情况间隔1枚小鳞;图1),第一枚上唇鳞与鼻鳞完全愈合或者仅有极短的鳞沟(图2);半阴茎细长,分叉深,远端为萼,近端逐渐变成乳突。福建竹叶青蛇鼻间鳞不相切,间隔小鳞,第一枚上唇鳞与鼻鳞不愈合(图3);半阴茎粗短,远端为萼,近端为刺。



图1 白唇竹叶青蛇鼻间鳞相切(箭头所示),中间无小鳞片
图2 白唇竹叶青蛇第一枚上唇鳞与鼻鳞愈合(箭头所示)
图3 福建竹叶青蛇第一枚上唇鳞与鼻鳞不愈合(箭头所示)

1.3 结论: 白唇竹叶青蛇与福建竹叶青蛇的鉴别须由专业人员通过蛇体特定部位的微距相片或实体标本近距离观察或蛇体解剖等方法进行;通过普通相片与远距离观察无法鉴别。临床通过获取肇事蛇标本进行准确鉴定蛇种的数量稀少且非常困难,故本研究中将白唇、福建竹叶青统称为广西竹叶青属毒蛇。

2 资料与方法

2.1 病例纳入及排除标准: 选择2016年1月至2020年1月桂中桂北蛇伤救治基地/柳州市中西医结合蛇伤救治中心收治的广西竹叶青属毒蛇咬伤患者。

2.1.1 纳入标准: ①符合广西竹叶青属毒蛇咬伤诊断标准;②首诊医院为桂中桂北蛇伤救治基地/柳州市中西医结合蛇伤救治中心;③蛇咬伤至就诊时间在24h内。

2.1.2 排除标准: ①原有慢性心脏病、肾病导致肢体肿胀患者;②原有出血性疾病、风湿免疫性疾病导致皮下出血、瘀斑患者;③原有造血系统疾病、肝脏疾病导致贫血与凝血功能障碍患者;④被咬伤前正接受影响凝血功能药物治疗者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥精神病患者;⑦不能配合检查、治疗和观察者,以及资料不全者。

2.1.3 广西竹叶青属毒蛇咬伤临床诊断标准: ①患者将肇事蛇打死后将其带到医院,肇事蛇临床标本符合广西竹叶青属毒蛇形态特征;②患者所述蛇的外观形态基本符合广西竹叶青属毒蛇特征;③具备血液毒临床表现:局部肿胀、伤口剧烈疼痛,部分患者出现皮下瘀斑。具备①或同时具备②和③即可诊断为广西竹叶青属毒蛇咬伤。

2.2 分组及治疗方法: 本研究经患者知情同意后按随机化原则分为覆盖式VSD技术组和普通治疗组。两组入院治疗次日开始计算,治疗周期均为7d。

2.2.1 普通治疗组: ①按说明书使用抗五步蛇血清;②抗破伤风处理;③用糜蛋白酶或胰蛋白酶在点状咬痕周边局封;④抗炎处理;⑤硫酸镁纱布外敷;⑥对症支持治疗。

2.2.2 覆盖式VSD技术组: ①局麻后在两点状咬痕中点沿肢体纵轴方向切开皮肤,切口宽度为1.5~2.0cm,深度为浅筋膜层;②以切口中点为中心沿“米”字型方向用止血钳在切缘皮下沿浅筋膜层钝性游离切口,游离宽度2~3cm;③用过氧化氢溶液与生理盐水反复交替冲洗切口及皮下游离腔隙3~6次后,用糜蛋白酶或胰蛋白酶在伤口周边局封;④小血管活动性出血采用血管结扎法或缝扎法止血,活动性出血点采用电凝止血法;⑤经观察,创面充分止血后以切口中点为中心沿“米”字型方向,在伤口皮下游离腔隙内放置6~8片胶片引流条,引流条一半在游离腔隙内,另一半在切口外呈“米”字型排列;⑥VSD材料覆盖在“米”字状排列的引流条上方,用生物半透膜进行封闭;⑦负压选择范围为-125~-450mmHg(1mmHg=0.133kPa);⑧用500mL生理盐水8h1次或12h1次冲管;⑨持续负压吸引3~5d;⑩其余方法同普通治疗组。

2.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,严格依照中国相关法律法规、药物临床试验质量管理规范(GCP)、国际伦理准则以及医学伦理委员会的政策和程序进行,并得到医院伦理委员会的批准(审批号:2016KY-E-11),患者或家属签署知情同意书。

2.4 检测指标及方法:动态观察两组患者治疗1~7 d的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、肢体肿胀程度、皮下瘀斑等7项指标的变化。检测方法:每日08:00取血,其中2 mL静脉血用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝,使用国产迈瑞CAL8000全自动血细胞分析流水线,全血细胞计数模式(CBC)测定RBC和Hb水平;另取2 mL静脉血,用0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝,离心15 min分离血浆,使用法国STAGO全自动血凝分析仪检测凝血功能指标,包括PT、APTT及Fib。

2.5 蛇伤肢体肿胀程度分型标准:参照《中国蛇伤急救学》^[4]中毒蛇咬伤临床病情分型中西医结合评分诊断国际标准:①轻度肿胀:局部仅有轻度肿胀,范围:上肢在肘以下,下肢在膝以下;②中度肿胀:上肢达肩关节,下肢达髌关节,伤在头面颈部影响五官功能;③重度肿胀:肿达头面颈部或胸腹、躯干及对侧肢体。

2.6 统计学处理:使用SPSS 23.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对样本t检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验,当频数<5时,加做Fisher检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基本情况:选择159例患者,剔除不符合纳入标准者39例,其中终末期肾病1例,慢性心力衰竭2例,心脑血管疾病二级预防长期口服抗血

小板聚集药物14例,急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后口服抗凝剂与抗血小板聚集药物1例,孕妇1例,乙型肝炎合并肝硬化2例,血管性紫癜1例,原发性血小板减少症1例,地中海贫血4例,不能配合检查、治疗中途退出12例,最终纳入120例患者,每组60例。120例患者中男性96例,女性24例,男女比为1:0.25;年龄21~67岁,平均(35±3)岁;受伤部位均为四肢,其中上肢76例,下肢44例;受伤至就诊时间为1.5~22.0 h,平均(4.0±2.5)h。两组一般资料及患肢肿胀程度比较差异均无统计学意义。

3.2 两组患者RBC、Hb、Fib、PT、APTT比较(表1):治疗1~7 d,两组患者间RBC、Hb差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),Fib、PT、APTT差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

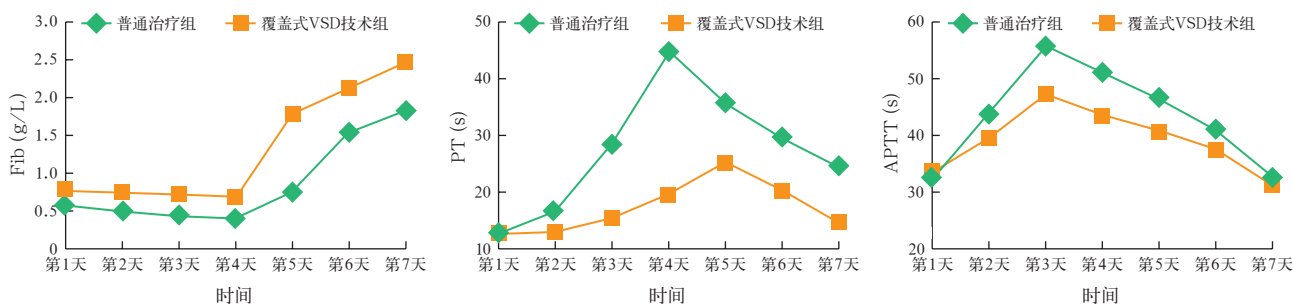
3.3 两组患者Fib、PT、APTT变化趋势对比(表1;图4):两组患者Fib在病程1~4 d均有下降,于第5天开始逐步回升;覆盖式VSD技术组Fib最低值高于普通治疗组最低值,下降的速率较为平缓而恢复速率快于普通治疗组。两组PT在病程前中期均有上升,后期回落;覆盖式VSD技术组PT峰值明显低于普通治疗组高峰,上升和下降速率均较普通治疗组平缓,第7天覆盖式VSD技术组PT恢复至正常范围,而普通治疗组仍异常。两组APTT在病程一开始均增高并逐渐回落;覆盖式VSD技术组APTT峰值低于普通治疗组高峰,上升和下降速率均较普通治疗组平缓。

3.4 两组患者患肢肿胀程度比较(表1):随着时

表1 不同治疗方法两组广西竹叶青属毒蛇咬伤患者治疗后不同时间点RBC、Hb、Fib、PT、APTT变化情况及患肢肿胀程度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	RBC	Hb	Fib	PT	APTT	患肢肿胀程度(例)		
			(10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	(g/L, $\bar{x} \pm s$)	(g/L, $\bar{x} \pm s$)	(s, $\bar{x} \pm s$)	(s, $\bar{x} \pm s$)	轻度	中度	重度
普通治疗组	第1天	60	4.44±0.03	133.0±0.1	0.58±0.02	12.7±0.1	32.3±0.1	0	30	30
	第2天	60	4.43±0.03	136.0±0.1	0.50±0.04	16.4±0.1	44.1±0.1	4	28	28
	第3天	60	4.35±0.01	137.0±0.2	0.44±0.01	28.5±0.3	55.7±0.2	10	26	24
	第4天	60	4.69±0.01	121.0±0.1	0.41±0.01	44.6±0.2	51.1±0.1	11	25	24
	第5天	60	4.75±0.01	116.0±0.1	0.75±0.02	35.4±0.2	46.4±0.1	15	23	22
	第6天	60	4.74±0.02	114.0±0.3	1.53±0.03	29.3±0.2	40.9±0.3	20	20	20
	第7天	60	4.87±0.02	120.0±0.2	1.82±0.03	24.2±0.1	32.7±0.2	30	15	15
覆盖式VSD技术组	第1天	60	4.39±0.03	137.0±0.2	0.77±0.02 ^a	12.6±0.3 ^a	33.5±0.2 ^a	2	30	28
	第2天	60	4.28±0.03	131.0±0.2	0.75±0.01 ^a	12.9±0.2 ^a	39.6±0.2 ^a	10	40	10
	第3天	60	4.87±0.02	129.0±0.1	0.72±0.02 ^a	15.3±0.2 ^a	47.3±0.1 ^a	26	26	8
	第4天	60	4.86±0.01	125.0±0.2	0.70±0.03 ^a	19.6±0.1 ^a	43.7±0.2 ^a	36	17	7
	第5天	60	4.29±0.01	132.0±0.1	1.79±0.01 ^a	25.2±0.1 ^a	40.9±0.1 ^a	38	16	6
	第6天	60	4.79±0.02	133.0±0.2	2.12±0.03 ^a	20.1±0.1 ^a	37.6±0.2 ^a	40	16	4
	第7天	60	4.86±0.02	152.0±0.3	2.46±0.02 ^a	14.4±0.1 ^a	31.3±0.3 ^a	46	13	1

注:VSD为负压封闭引流,RBC为红细胞计数,Hb为血红蛋白,Fib为纤维蛋白原,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间;与普通治疗组同期比较,^a $P < 0.05$;两组间患肢肿胀程度比较, $\chi^2 = 86.060, P = 0.000$



注: VSD 为负压封闭引流, Fib 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间

图4 不同治疗方法两组广西竹叶青属毒蛇咬伤患者治疗后不同时间点 Fib、PT、APTT 变化趋势

间的推移,两组患者患肢肿胀程度均有不同程度缓解。病程 2~7 d,覆盖式 VSD 技术组的缓解程度较普通治疗组更为明显,组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2=86.060, P=0.000$)。

3.5 两组患者皮下瘀斑出现率比较:覆盖式 VSD 技术组患者皮下瘀斑出现率明显低于普通治疗组,两组间差异有统计学意义 [13.3% (8/60) 比 40.0% (24/60), $\chi^2=10.909, P=0.002$]。

4 讨论

竹叶青属毒蛇的蛇毒中含有多种影响凝血功能的酶类,相关研究证实其中主要有 3 种酶起关键作用,即凝集素、类凝血酶、纤溶酶^[8-9]。凝集素相对分子质量在 20 000~80 000,其主要与凝血因子 IX 和 X 作用以破坏凝血功能^[10-11]。类凝血酶能直接与纤维蛋白酶原的 α -链和(或) β -链作用释放出 A 肽和(或)B 肽,生成不稳定的非交联纤维蛋白;与此同时,类凝血酶还能激活纤溶系统,通过大量消耗纤维蛋白酶原产生抗凝作用。竹叶青属蛇毒中的纤溶酶可同时水解纤维蛋白酶原的 α -链和 β -链,也可通过降低凝血因子 V 和 VIII 的活性达到影响机体凝血功能的目的^[12]。Fib 即凝血因子 I,是内源性和外源性凝血途径中的共同因子,类凝血酶和纤溶酶共同作用的结果致使 Fib 不断被消耗引发类 DIC 导致皮下瘀斑。PT、APTT 分别是外源性与内源性凝血系统较为敏感的常用筛查检测项目,分别反映凝血因子 I、V、VII、X 与凝血因子 VIII、IX、XI、XII 在血浆中的水平、活性及功能^[13]。竹叶青属蛇毒中所含的凝集素、类凝血酶、纤溶酶以及 Fib 过度消耗共同导致 PT、APTT 延长。

竹叶青属毒蛇的蛇毒中还含有导致患肢肿胀的酶类,如磷脂酶 A 可通过释放组胺、透明质酸酶等直接引发组织水肿并产生出血、溶血、肌肉溶解等一系列生物学效应;蛋白水解酶除直接破坏毛细

血管、毛细淋巴管造成局部微循环障碍导致局部肿胀外,也可通过炎症反应导致肢体肿胀^[14]。未经层析分离技术将蛇毒蛋白组分提炼纯化的毒液称为粗毒,在粗毒阶段,就有研究者发现毒液中的某些成分可诱导组织细胞分泌合成白细胞介素-10(IL-10)等炎性细胞因子。IL-10 可调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-1 在急性炎症期分泌及合成蛋白。而 TNF- α 和 IL-1 又可在炎症早期诱导 IL-10 增加,从而产生持续的局部炎症反应,导致机体肿胀^[15]。蛇毒金属蛋白酶(SVMP)为竹叶青属毒蛇毒液的进一步提取物并起到关键性作用,它可触发以肿胀形成、白细胞渗出及炎性介质释放为特征的“炎症瀑布”反应;从机制上来说,SVMP 既可通过诱导炎性细胞因子表达,又能将这些细胞因子蛋白水解,从而调控局部炎症反应^[16]。研究结果提示,竹叶青属毒蛇蛇毒所致的炎性细胞激活、炎性因子释放在局部组织肿胀中发挥重要作用。覆盖式 VSD 技术通过持续抽吸创面分泌物减轻炎症反应利于患肢消肿的同时,大大改善了创面及患肢的血液循环,从而改善上皮组织细胞代谢,有效促进瘀斑的吸收并防止新瘀斑的发生。

覆盖式 VSD 技术切口选取在两点状咬痕中点沿肢体纵轴方向切开皮肤,避免浅表淋巴管损伤,最大程度保留切口周边淋巴回流功能,利于患肢消肿^[17]。切口宽度 1.5~2.0 cm,深度为浅筋膜层,用止血钳钝性游离切口尽可能避免大血管、神经损伤;在采用血管结扎或缝扎法结合电凝充分止血的前提下联用 VSD 敷料在负压状态下对单纯渗血的压迫止血作用^[18]共同致使伤口无进行性出血。本研究显示,在整个治疗过程中,与普通治疗组比较,经过伤口的充分止血将覆盖式 VSD 技术运用于竹叶青属毒蛇咬伤的患者,RBC、Hb 在临床可接受的范围内浮动且并未达到需要输血治疗的标准。有研

究表明,蛇毒分布浓度在伤口远比其他器官高,伤口中的蛇毒转运量呈单峰长尾曲线^[19],蛇毒由伤口周边组织释放并进入人体产生相应作用。覆盖式 VSD 技术将传统的点状或局部引流变为面状引流,持续将创面的渗出液及时排出体外,是一种加强型蛇毒体外排除通道,该技术最大限度地降低了伤口周边蛇毒分布浓度,阻止毒素的继续吸收和排出已吸收的毒素,符合蛇伤救治总则^[20]。本研究显示,覆盖式 VSD 技术组不同时间点 PT、APTT、Fib 3 项重要凝血指标和患肢肿胀程度以及皮下瘀斑出现率等方面均优于普通治疗组。

综上所述,在有输血及止血技术保障前提下,将覆盖式 VSD 技术运用于竹叶青属毒蛇咬伤并不加重出血,对患者患肢消肿及凝血功能障碍恢复有明显的优势,能更好地控制凝血功能障碍所致的不良事件发生,可为今后竹叶青属毒蛇咬伤的治疗方法提供重要参考及新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵尔宓. 中国蛇类 [M]. 合肥: 安徽科技出版社, 2005: 139-144. Zhao EM. The first edition of Chinese snakes [M]. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 2005: 139-144.
- [2] 罗毅, 张剑锋, 李其斌, 等. 广西壮族自治区 1 市 4 县毒蛇种类分布特征研究及快速准确诊断毒蛇咬伤的策略分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 338-343. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.021. Luo Y, Zhang JF, Li QB, et al. Study on distribution characteristics of venomous snake species in four counties of one city in Guangxi Zhuang Autonomous Region rapid accurate diagnostic strategies of poisonous snakebite [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2020, 27 (3): 338-343. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.021.
- [3] 宁宗, 李其斌. 广西竹叶青蛇咬伤后血液学动态变化及发生非典型 DIC 的观察分析 [J]. 中国急救医学, 2010, 30 (9): 835-838. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.09.019. Ning Z, Li QB. Dynamic changes of hematological parameter and atypical DIC study in the patients bitten by *Trimeresurus stejnegeri* in Guangxi [J]. Chin J Crit Care Med, 2010, 30 (9): 835-838. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.09.019.
- [4] 余培南, 温小飞, 汪胜松, 等. 中国蛇伤急救学 [M]. 南宁: 广西人民出版社, 2015: 264-273, 307-308. Yu PN, Wen XF, Wang SS, et al. Chinese emergency medicine for snakebite [M]. Nanning: Guangxi People's Publishing House, 2015: 264-273, 307-308.
- [5] Witharana EWRA, Gnanathanan A, Dissanayake AS, et al. Sri Lankan green pit viper (*Trimeresurus trigonocephalus*) bites in Deniyaya: a clinico-epidemiological study [J]. Toxicol, 2019, 169: 34-37. DOI: 10.1016/j.toxicol.2019.07.011.
- [6] 王威, 李其斌, 陈泉芳, 等. 广西境内两种竹叶青蛇咬伤中毒患者的临床特点分析 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (15): 1798-1800. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.05.108. Wang W, Li QB, Chen QF, et al. Analysis of different clinical characteristics of two kinds of *trimeresurus stejnegeri* snakebites in Guangxi Province [J]. Chin Gen Pract, 2013, 16 (15): 1798-1800. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.05.108.
- [7] Zhang FJ, Guo P. Comparative studies on hemipenes of four species of *Trimeresurus* (*sensu stricto*) (Serpentes: Crotalinae) [J]. Amphibia-Reptilia, 2001, 22 (1): 113-117. DOI: https://doi.org/10.1163/156853801750096222.
- [8] Ullah A, Souza TA, Zanthorlin LM, et al. Crystal structure of Jararacussin-I: the highly negatively charged catalytic interface contributes to macromolecular selectivity in snake venom thrombin-like enzymes [J]. Protein Sci, 2013, 22 (1): 128-132. DOI: 10.1002/pro.2189.
- [9] Rojnuckarin P, Muanpasitporn C, Chanhome L, et al. Molecular cloning of novel serine proteases and phospholipases A2 from green pit viper (*Trimeresurus albolabris*) venom gland cDNA library [J]. Toxicol, 2006, 47 (3): 279-287. DOI: 10.1016/j.toxicol.2005.11.003.
- [10] Zhang P, Shi J, Shen B, et al. Stejnegerin, a novel snake metalloproteinase from *Trimeresurus stejnegeri* venom, inhibited L-type Ca²⁺ channels [J]. Toxicol, 2009, 53 (2): 309-315. DOI: 10.1016/j.toxicol.2008.12.006.
- [11] 文丹, 何卫东, 王缓缓, 等. 蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤凝血功能的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (3): 193-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.014. Wen D, He WD, Wang HH, et al. Effect of Sheshang Capsule on blood coagulation function in rabbits injured by green snake [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 193-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.014.
- [12] 罗毅, 张剑锋, 李其斌, 等. 竹叶青属毒蛇的毒理机制与临床治疗新进展 [J]. 蛇志, 2019, 31 (4): 446-449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2019.04.002. Luo Y, Zhang JF, Li QB, et al. Advances of toxicology and clinical therapy in *Trimeresurus* [J]. J Snake, 2019, 31 (4): 446-449. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2019.04.002.
- [13] Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults [J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82 (7): 864-873. DOI: 10.4065/82.7.864.
- [14] 覃公平. 中国毒蛇学 [M]. 2 版. 南宁: 广西科学技术出版社, 1998: 180-184. Qin GP. Chinese vipers [M]. 2nd ed. Nanning: Guangxi Science and Technology Press, 1998: 180-184.
- [15] Petricevich VL, Teixeira CF, Tambourgi DV, et al. Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms [J]. Toxicol, 2000, 38 (9): 1253-1266. DOI: 10.1016/s0041-0101(99)00227-5.
- [16] Clissa PB, Laing GD, Theakston RD, et al. The effect of jararagin, a metalloproteinase from *Bothrops jararaca* venom, on pro-inflammatory cytokines released by murine peritoneal adherent cells [J]. Toxicol, 2001, 39 (10): 1567-1573. DOI: 10.1016/s0041-0101(01)00131-3.
- [17] 汪凯, 王明刚, 赵李平, 等. 持续负压封闭引流预防腹股沟淋巴结清扫术后淋巴漏 [J]. 中华整形外科杂志, 2014, 30 (4): 262-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2014.04.007. Wang K, Wang MG, Zhao LP, et al. The role of continuous vacuum sealing drainage in the prevention of lymph leakage after inguinal lymph nodes dissection [J]. Chin J Plast Surg, 2014, 30 (4): 262-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2014.04.007.
- [18] 冯卢, 宋哲, 赵煜. 负压封闭引流技术在蛇咬伤治疗中的应用 [J]. 四川医学, 2014, 35 (1): 37-38. Feng L, Song Z, Zhao Y. Application of vacuum sealing drainage in patients with snake bite [J]. Sichuan Med J, 2014, 35 (1): 37-38.
- [19] 杨霞. 中华眼镜蛇毒对大鼠炎症性细胞因子影响的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2011. Yang X. Effect of *Naja atra* Venom on inflammatory cytokines in rats [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2011.
- [20] 中国蛇伤救治专家共识专家组. 2018 年中国蛇伤救治专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (12): 1315-1322. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.002. Expert Consensus Group on Snake Injury Treatment in China. Expert consensus on snake injury treatment in China in 2018 [J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27 (12): 1315-1322. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.12.002.

(收稿日期: 2020-03-16)