

季德胜蛇药片对蛇咬伤患者创口局部和全身炎症反应的影响及机制

胡杰^{1*}, 杨朝金¹, 何兴松¹, 明政¹, 谢智慧²(1.遵义医科大学附属医院重症医学一科, 贵州遵义 563003; 2.遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州遵义 563003)

中图分类号 R969.4;R459.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2102-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.10



摘要 目的:考察季德胜蛇药片对蛇咬伤患者创口局部和全身炎症反应的影响及其机制。方法:将2018年6月—2020年6月我院收治的蛇咬伤患者64例按照随机数字表法分为对照组和观察组各32例。两组患者均行常规清创、引流、冲洗、封闭以及抗毒、抗感染、抗纤溶和抗休克治疗,观察组患者在此基础上辅以季德胜蛇药片内服加外用,连续7 d。比较两组患者的全身炎症反应相关指标、创口局部症状、住院时间、重要脏器的实验室指标、凝血功能指标、创口炎性细胞计数和血清中炎性细胞因子、趋化因子水平,以及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者的全身炎症反应相关指标(呼吸频率、心率、白细胞计数)、创口局部症状(局部疼痛消失时间、创口消肿时间)、住院时间、重要脏器的实验室指标(天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、血肌酐、血尿素氮、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶)、凝血功能指标(组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制物1、凝血酶-抗凝血酶复合物、可溶性纤维蛋白单体复合物)、创口炎性细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞)计数和血清中炎性细胞因子[肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素1、白细胞介素6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、核转录因子 κ B(NF- κ B)]、趋化因子[单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、趋化因子配体8(CXCL-8)]水平大多显著优于治疗前($P < 0.05$),且观察组大多数指标显著优于对照组($P < 0.05$)。两组患者均未见严重不良反应发生。结论:季德胜蛇药片辅助治疗蛇咬伤可显著减轻患者创口局部和全身炎症反应症状,其机制可能与降低血清趋化因子MCP-1、CXCL-8和炎性细胞因子hs-CRP、NF- κ B的水平相关。

关键词 季德胜蛇药片;蛇咬伤;创口局部炎症;全身炎症反应;机制

案[EB/OL]. (2020-08-17) [2021-08-06].http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/8/17/art_37_3407.html.

[2] 刘国恩.中国药物经济学评价指南:2020中英双语版[M].北京:中国市场出版社,2020:91-92.

[3] WU Y L, CHU D T, HAN B, et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2012, 8(3):232-243.

[4] MOVAHEDI M, HEPWORTH E, Mirza R, et al. Discontinuation of biologic therapy due to lack/loss of response and adverse events is similar between TNFi and non-TNFi class: results from a real-world rheumatoid arthritis cohort[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(5):915-922.

[5] 谢丽,夏茹意,庄贵华.伴代偿期肝硬化乙肝相关肝癌患者根治性切除术后抗病毒治疗的预算影响分析[J].中国卫生经济,2019,38(9):64-68.

[6] 殷潇,方欣,胡江兰,等.舒尼替尼治疗转移性肾细胞癌的预算影响分析[J].中国卫生经济,2016,35(12):67-69.

[7] 张欲晓,殷潇,田梦媛,等.赫赛汀治疗HER-2阳性乳腺癌的医保预算影响分析[J].中国卫生经济,2016,35(12):63-66.

[8] 陈斌斌,范长生.注射用紫杉醇(白蛋白结合型)治疗晚期乳腺癌的预算影响分析[J].中国医疗保险,2016(12):60-63.

[9] 范长生,何敏媚,吴久鸿.复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病预算影响分析[J].中国新药杂志,2017,26(10):1219-1224.

[10] 张强,崔颖,马锐,等.规范使用唑来膦酸治疗国内晚期肺癌或乳腺癌合并骨转移预算影响分析[J].中国医疗保险,2018(12):59-67.

[11] 张洁,黄泰康.药物经济学评价中马尔可夫模型的优化:马尔可夫决策模型[J].中国药房,2008,19(17):1284-1286.

[12] 邵荣杰,唐文熙,马爱霞.分区生存模型在药物经济学评价中的应用[J].中国卫生经济,2019,38(9):60-63.

[13] 汪红艳,孔令玲,王凡,等.老年食管癌放射治疗疗效及预后影响因素分析[J].安徽医科大学学报,2016,51(8):1188-1192.

[14] 洪梅花,徐东晓,童素梅,等.急性心肌梗死支架术后患者不同时期服药依从性及其影响因素的调查与分析[J].中国护理管理,2014,14(12):1261-1265.

*副主任医师,硕士。研究方向:急性肺损伤、全身炎症反应。电话:0851-28608709。E-mail:370288995@qq.com

(收稿日期:2021-01-27 修回日期:2021-08-06)

(编辑:胡晓霖)

Effects and Mechanism of Jidesheng Anti-venom Tablet on Local Wound Inflammation and Systemic Inflammatory Response of Snake Bite Patients

HU Jie¹, YANG Chaojin¹, HE Xingsong¹, MING Zheng¹, XIE Zhihui² (1. First Dept. of ICU, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563003, China; 2. Emergency Department, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects and mechanism of Jidesheng anti-venom tablet on local wound inflammation and systemic inflammatory response of snake bite patients. **METHODS:** Totally 64 patients with snake bite admitted to our hospital during Jun. 2018-Jun. 2020 were randomly divided into control group and observation group, with 32 cases in each group. Both groups received routine treatment, such as debridement, drainage, flushing, sealing, anti-venom, anti-infection, anti-fibrinolysis and anti-shock. Observation group was additionally given Jidesheng anti-venom tablet for internal and external use, for consecutive 7 d. Related indexes of systemic inflammatory response, local wound condition, hospital stay, laboratory indexes of important organs, coagulation function index, wound inflammatory cell counts, serum levels of inflammatory cytokines and chemokine, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** After treatment, most of related indexes of systemic inflammatory response (RR, HR and WBC), local wound condition (local pain disappearance time, wound detumescence time), hospital stay, laboratory indexes of important organs (AST, ALT, Scr, BUN, CKB, CK-MB), coagulation function index (t-PA, PAI-1, TAT, SFMC), wound inflammatory cell (macrophages, neutrophils, lymphocytes) count, serum levels of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, hs-CRP, NF- κ B) and chemokine (MCP-1, CXCL-8) in 2 groups were significantly better than before treatment ($P < 0.05$); most indexes of observation group were significantly better than those of control group ($P < 0.05$). No severe ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** Jidesheng anti-venom tablet as auxiliary treatment can significantly reduce the local wound inflammation and systemic inflammatory response of snake bite patients; the mechanism is probably related to reducing the levels of chemokine MCP-1 and CXCL-8 and inflammatory cytokines hs-CRP and NF- κ B.

KEYWORDS Jidesheng anti-venom tablet; Snake bites; Local wound inflammation; Systemic inflammatory response; Mechanism

蛇咬伤多发生在夏、秋季节的山区和农村偏远地区,当儿童在田间、草丛中玩耍时或成人在室外劳动、休息时均可能遭遇蛇咬伤^[1]。被蛇咬伤后,患者创口常表现出肿胀、疼痛、溃疡、坏死等局部炎症反应,一旦恶化则易发生全身炎症反应综合征,表现为高热、白细胞升高、脏器功能受损等;如未能及时、有效地治疗蛇咬伤,将会对患者的生命健康造成严重危害,导致患者残疾甚至死亡^[2]。目前,在常规清创、冲洗、消毒的治疗基础上,抗蛇毒血清是治疗蛇咬伤的最主要措施,但因毒蛇种类难以辨认,故抗蛇毒血清的使用常因针对性不足而疗效有限,常需辅助其他药物治疗手段。

季德胜蛇药片别名南通蛇药片,其组方系江苏南通蛇医季德胜祖传六代秘方,由七叶一枝花、蟾蜍皮、蜈蚣、地锦草等药味构成,具有泄热解毒、消肿止痛、通利排毒等功效,传统用于毒蛇、毒虫咬伤的治疗^[3]。虽然季德胜蛇药片对蛇咬伤的临床疗效已被广泛证实,但是其作用机制目前仍不清楚,也限制了其进一步的推广和开发。本研究考察了季德胜蛇药片对蛇咬伤患者创口局部和全身炎症反应的疗效及其机制,可为该制剂的进一步开发应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已获得我院伦理委员会批准(批件号:2018

年遵医附院伦审第80号),所有患者均由本人或监护人签署知情同意书。研究对象为2018年6月—2020年6月我院收治的蛇咬伤患者,共64例。其中,成人52例、儿童12例;男性48例、女性16例;平均年龄(40.5 \pm 27.3)岁;受伤部位多在四肢(49例),个别在躯干(15例);根据患者本人或同伴描述可分辨的蛇咬伤类型包括竹叶青蛇咬伤6例、蝮蛇咬伤4例、眼镜蛇咬伤4例、蝰蛇咬伤3例,其他47例均为不明蛇种或无毒蛇咬伤。患者从蛇咬伤至入院间隔时间均在8 h以内,少数患者在入院前曾进行捆绑、冲洗等自救措施。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组32例。两组患者的年龄、年龄段、性别、受伤部位以及致伤的毒蛇种类等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,如表1所示。

表1 两组患者的一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	年龄段,例		性别,例		受伤部位,例		毒蛇种类,例				
			成人	儿童	男性	女性	四肢	躯干	竹叶青蛇	蝮蛇	眼镜蛇	蝰蛇	其他
对照组	32	42.7 \pm 23.5	27	5	25	7	23	9	2	2	2	1	25
观察组	32	40.3 \pm 27.9	25	7	23	9	26	6	4	2	2	2	22

1.2 治疗方法

两组患者入院后均立即按常规毒蛇咬伤急救方案进行治疗:以生理盐水冲洗蛇咬伤创口,在创口处做一

个“十”字型切口引流排毒,再给予双氧水反复冲洗;使用盐酸利多卡因注射液(西南药业股份有限公司,国药准字H50020038,规格为5 mL:0.1 g)0.1 g在创口局部和近心端3~5 cm处做环形封闭;明确了致伤毒蛇种类的患者应及时选择相应抗蛇毒血清进行静脉注射,并常规给予破伤风抗毒素和抗菌药物预防感染;视患者病情酌情进行抗纤溶和抗休克治疗。观察组患者在上述治疗基础上辅以季德胜蛇药片(精华制药集团股份有限公司,国药准字Z32020048,规格为每片0.4 g)口服,首次服药为清创完成后立即口服8 g,随后每隔6 h续服4 g,连续服用7 d;另取季德胜蛇药片8 g溶解于75%乙醇约20 mL中,每天1次涂抹于创口周围肿胀处,连用7 d。

1.3 观察和检测指标

1.3.1 全身炎症反应相关指标 入院后立即记录两组患者治疗前体温、呼吸频率(RR)、心率(HR)和白细胞计数(WBC)等全身炎症反应相关指标,并于治疗后第1、3、7天重复检测上述指标,比较治疗前后的变化。

1.3.2 创口局部症状和住院时间 观察两组患者创口局部症状变化,记录局部疼痛消失时间、创口消肿时间和患者住院时间。

1.3.3 重要脏器的实验室指标 抽取两组患者治疗前和治疗后第1、3、7天的空腹静脉血,送我院检验科进行心、肝、肾等重要脏器的实验室指标检测。检测指标包括天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)。

1.3.4 凝血功能指标 分离两组患者治疗前和治疗后第7天的血清,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,参照试剂盒说明书(试剂盒购自上海博耀生物科技有限公司,批号分别为MBS013853、EP1105-1、ET1020-1、YM-S1189)检测患者凝血功能指标水平。检测指标包括组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活抑制物1(PAI-1)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)和可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)。

1.3.5 创口炎性细胞计数 分别于治疗前和治疗后第7天取两组患者创口2 mm×2 mm组织,常规固定、石蜡包埋、切片、苏木素-伊红染色后,以光学显微镜观察并计数每个视野中巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,结果为随机采集的5个视野中各炎性细胞计数的平均值。

1.3.6 血清炎性细胞因子和趋化因子水平 取两组患者治疗前和治疗后第7天的血清,采用ELISA法,参照试剂盒说明书(试剂盒购自上海博耀生物科技有限公司,批号分别为ET2010-1、KE00123、DL-IL6-Hu、88-7399-22、LHSC208、2210-63、DLR-NFκB-Hu)检测患者血清中5种炎性细胞因子[肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、核

转录因子κB(NF-κB)]和2种趋化因子[单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、趋化因子配体8(CXCL-8)]的水平。

1.3.7 不良反应发生情况 治疗过程中,随时观察并记录两组患者的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较和组内不同时间点的两两比较均采用 t 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后全身炎症反应相关指标的比较

治疗前,两组患者的体温、RR、HR、WBC等指标水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗3 d后,两组患者的上述指标水平均较治疗前显著降低,且观察组治疗后第1、3天的RR、HR、WBC和治疗后第7天的HR均显著低于对照组($P<0.05$),降低速度比对照组更快。两组患者治疗前后全身炎症反应相关指标水平比较如表2所示。

表2 两组患者治疗前后全身炎症反应相关指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=32$)

Tab 2 Comparison of related index levels of systemic inflammatory response between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=32$)

项目	组别	治疗前	治疗后		
			第1天	第3天	第7天
体温,℃	对照组	37.8±1.3	38.1±1.6	37.3±1.1*	36.5±1.4*
	观察组	38.1±1.9	37.1±1.5*	36.5±1.3*	36.1±0.7*
RR,次/min	对照组	28.1±1.7	26.7±2.5*	23.5±1.6*	18.8±1.9*
	观察组	27.5±1.8	23.1±1.6**	18.3±0.4**	17.5±1.3*
HR,次/min	对照组	105.4±6.2	98.5±3.1*	87.4±4.2*	81.3±2.5*
	观察组	106.7±4.6	87.5±3.3**	79.4±4.2**	72.7±3.6**
WBC,×10 ⁹ L ⁻¹	对照组	15.2±2.7	12.1±1.4*	10.2±2.1*	8.6±2.5*
	观察组	14.8±2.1	9.2±2.3**	8.1±1.3**	7.1±3.6*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时间点比较,** $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. control group at the same time point, ** $P<0.05$

2.2 两组患者创口局部症状和住院时间的比较

观察组患者的局部疼痛消失时间、创口消肿时间和住院时间均显著短于对照组($P<0.05$)。两组患者创口局部症状和住院时间比较如表3所示。

表3 两组患者创口局部症状和住院时间比较($\bar{x} \pm s, n=32$)

Tab 3 Comparison of local wound symptom and hospital stay between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=32$)

组别	局部疼痛消失时间,h	创口消肿时间,d	住院时间,d
对照组	6.9±1.4	10.4±2.3	7.4±2.6
观察组	3.7±1.4*	7.6±1.8*	5.5±1.4*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后重要脏器实验室指标的比较

治疗前,两组患者的肝功能指标(AST、ALT)、肾功能指标(Scr、BUN)和心功能指标(CK、CK-MB)水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的上述指标水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于同时时间点的对照组(治疗后第1天的AST水平除外)($P<0.05$)。两组患者治疗前后重要脏器实验室指标水平比较如表4所示。

表4 两组患者治疗前后重要脏器实验室指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=32$)

Tab 4 Comparison of laboratory index levels of important organs between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=32$)

项目	组别	治疗前	治疗后		
			第1天	第3天	第7天
AST, U/L	对照组	124.1±17.3	98.9±19.4*	87.1±13.1*	58.6±12.8*
	观察组	122.5±13.4	84.8±17.2*	63.2±15.5**	38.3±17.4**
ALT, U/L	对照组	98.9±17.5	85.2±13.0*	78.2±13.3*	55.4±10.7*
	观察组	98.3±14.4	70.7±10.4**	53.6±12.1**	38.3±11.3**
Scr, μ mol/L	对照组	248.5±15.7	163.7±14.5*	109.2±11.6*	78.2±14.1*
	观察组	249.0±13.8	135.6±13.1**	85.7±14.6**	56.3±12.6**
BUN, mmol/L	对照组	25.6±3.6	24.2±1.2*	19.5±3.5*	10.5±2.2*
	观察组	25.3±4.4	19.1±2.3**	14.8±2.7**	7.4±1.6**
CK, U/L	对照组	277.1±34.3	240.1±25.3*	212.8±15.7*	182.6±22.4*
	观察组	265.8±36.3	207.4±22.6**	167.4±24.3**	148.6±17.4**
CK-MB, U/L	对照组	47.7±14.3	38.2±7.8*	28.6±4.5*	19.3±2.6*
	观察组	48.5±16.2	26.4±6.1**	18.5±8.1**	16.7±3.8**

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, # $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. control group at the same time point, # $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后凝血功能指标的比较

治疗前,两组患者的t-PA、PAI-1、TAT和SFMC水平差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后第7天,两组患者的t-PA和SFMC水平均显著低于治疗前,PAI-1和TAT水平均显著高于治疗前,且观察组上述指标的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较如表5所示。

表5 两组患者治疗前后凝血功能指标水平比较($\bar{x} \pm s, n=32$)

Tab 5 Comparison of coagulation function index levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=32$)

组别	治疗前后	t-PA, pg/mL	PAI-1, ng/mL	TAT, ng/mL	SFMC, μ g/mL
对照组	治疗前	324.8±28.4	1.4±0.3	8.7±2.3	16.6±3.1
	治疗后第7天	254.3±16.2*	1.6±0.5*	11.9±1.9*	14.2±1.4*
观察组	治疗前	325.7±25.7	1.5±0.3	9.4±2.2	16.9±1.7
	治疗后第7天	228.3±18.8**	1.9±0.2**	14.3±1.3**	12.8±0.7**

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, # $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. control group at the same time point, # $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后创口炎性细胞计数的比较

治疗前,两组患者创口组织中巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后第7天,两组患者创口组织中的巨噬细胞计数均显著高于治疗前,中性粒细胞和淋巴细胞计数均显著低于治疗前,且观察组上述指标的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后创口炎性细胞计数比较如表6所示。

表6 两组患者治疗前后创口炎性细胞计数比较($\bar{x} \pm s, n=32$, 个/视野)

Tab 6 Comparison of wound inflammatory cell counts between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=32$, cells/visual fields)

组别	治疗前后	巨噬细胞	中性粒细胞	淋巴细胞
对照组	治疗前	1.4±0.4	15.9±2.2	22.5±5.4
	治疗后第7天	2.3±0.5*	9.4±1.8*	11.5±2.7*
观察组	治疗前	1.6±0.4	15.8±2.3	22.4±2.3
	治疗后第7天	3.4±1.1**	6.3±1.5**	9.8±1.9**

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, # $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. control group at the same time point, # $P<0.05$

2.6 两组患者治疗前后血清炎性细胞因子和趋化因子水平的比较

治疗前,两组患者血清炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6、hs-CRP、NF- κ B)和趋化因子(MCP-1、CXCL-8)水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述7种因子水平均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清相关性细胞因子和趋化因子水平比较如表7所示。

2.7 不良反应发生情况

治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

患者被蛇咬伤后,无论毒性大小,刚开始创口局部都可能会出现痛、痒、麻等炎症反应;如蛇毒性较重,则患者病情发展迅速,可能出现头晕眼花、呼吸困难、视力模糊等全身症状,严重时可发生心、肝、肾等多器官功能障碍,如抢救不及时,随时可危及生命。因此,被蛇咬伤后要早诊断、早治疗,及时、正确、有效地处理创口,减少并发症,降低死亡率和致残率^[4]。

蛇咬伤救治的基本原则是“阻吸促排”蛇毒,保护患者的重要脏器,尽可能减轻局部损伤和并发症^[5-6]。早期局部切开创口引流和给予抗蛇毒血清是蛇咬伤的首选治疗措施。但由于咬人的毒蛇种类难以确认,抗蛇毒血清的使用常针对性不足,故临床上常同时给予患者大剂量糖皮质激素、抗菌药物或季德胜蛇药等其他救治药物,并及时监测患者实验室指标和全身病情动态变化,

表7 两组患者治疗前后血清炎性细胞因子和趋化因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=32$)Tab 7 Comparison of the levels of serum inflammatory cytokines and chemokines between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=32$)

组别	治疗前后	炎性细胞因子					趋化因子	
		TNF- α , ng/mL	IL-1, pg/mL	IL-6, pg/mL	hs-CRP, mg/mL	NF- κ B, pg/mL	MCP-1, pg/mL	CXCL-8, pg/mL
对照组	治疗前	81.5 \pm 7.5	47.4 \pm 5.8	17.6 \pm 2.3	13.2 \pm 2.4	74.2 \pm 26.4	64.4 \pm 25.3	49.2 \pm 10.5
	治疗后	3.9 \pm 0.9*	16.3 \pm 0.9*	3.1 \pm 0.6*	1.5 \pm 0.7*	53.2 \pm 10.8*	26.3 \pm 11.6*	25.3 \pm 5.3*
观察组	治疗前	75.2 \pm 5.6	48.2 \pm 2.7	17.1 \pm 1.5	13.1 \pm 1.6	75.8 \pm 15.9	63.4 \pm 20.4	48.3 \pm 20.4
	治疗后	1.1 \pm 0.5**	4.5 \pm 1.2**	2.8 \pm 0.6**	0.7 \pm 0.2**	40.8 \pm 11.5**	18.0 \pm 6.9**	15.1 \pm 2.2**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时时间点比较,** $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. control group at the same time point, ** $P<0.05$

尤其是心、肝、肾、呼吸系统和凝血系统等功能的变化情况^[7-8]。

季德胜蛇药片具有泄热解毒、提脓拔毒、消肿止痛、祛腐生肌、通利排毒等功效,既可内服又可外用^[9]。有文献报道,季德胜蛇药片外用治疗毒虫、毒蛇咬伤,可迅速缓解患者症状、缩短病程,且较内服的疗效更可靠^[10]。但笔者认为,单纯的外用在缓解全身中毒和全身炎症反应症状上的作用是不够充分的,内服和外用各具优劣——内服给药简便,可全身起效,但起效慢、患者依从性较差;外用可使药物直接接触病灶,起效快,能迅速减轻局部症状,但全身效应较弱。因此,本研究在局部切开创口引流、给予抗蛇毒血清治疗的基础上,辅以季德胜蛇药片内服和外敷治疗,将二者的优点结合起来,互相弥补不足,在蛇咬伤的治疗中取得了良好的效果。研究结果显示,观察组患者的RR、HR和WBC等全身炎症反应相关指标均显著低于对照组,局部疼痛消失时间、创口消肿时间和住院时间均显著短于对照组,提示该药明显降低了蛇咬伤患者全身和创口局部的炎症反应症状。进一步研究发现,季德胜蛇药片可显著降低蛇咬伤患者的血清炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1和IL-6)水平,升高创口巨噬细胞数量,减少创口中性粒细胞和淋巴细胞数量,提示该药可通过减少血清炎性细胞因子释放和创口炎症细胞数量而减轻患者局部创口和全身炎症反应。

肝脏是机体最大的对外来毒物进行分解和转化的解毒器官。患者被蛇咬伤后,蛇毒随血流到达肝脏,可引起肝细胞坏死和肝实质损伤^[7]。不同的毒蛇因毒素类型不同,导致患者中毒后的症状和表现也各不相同。如五步蛇、蝥蛇、竹叶青蛇等蛇的毒素类型都是血循毒,患者被咬后起病较急,创口疼痛剧烈,肿胀程度各不相同;金环蛇、银环蛇等蛇的毒素类型为神经毒,患者被咬后起病较慢,肿胀和疼痛也较轻;眼镜蛇和蝮蛇等蛇的毒素类型为混合毒,患者被咬后起病很急,疼痛后常伴麻木感,创口处水疱和血疱明显^[11]。这些症状的快速分辨对于选择恰当的抗蛇毒血清和药物,为患者尽可能争取

抢救时间具有重要帮助。蛇毒中含有的磷脂酶A₂能直接损伤肾小管上皮细胞,并通过肾小管收缩导致肾小球滤过率降低,以及引起血管内溶血从而产生大量血红蛋白阻塞肾小管,这些机制是蛇咬伤引起肾功能异常的主要原因^[11]。蛇毒中的心脏毒素可损害结合在心肌细胞膜上的诸多酶,并增加细胞膜通透性,导致CK、CK-MB等心肌酶释放增多^[5]。本研究结果显示,季德胜蛇药片对蛇咬伤患者的心、肝、肾功能有一定的保护作用,且保护效果显著好于对照组,该保护作用考虑与其能减轻患者全身炎症反应密切相关。

蛇咬伤后常引起患者凝血功能障碍,蛇毒中含有的出血毒素可导致颅内出血等严重出血并发症的发生^[12]。此外,蛇毒中还含有蛇毒类凝血酶、纤维蛋白溶解酶、磷脂酶A₂等,均可导致机体发生凝血功能异常^[13]。t-PA是纤溶系统的启动因子,能够选择性激活纤溶酶原,促进纤维蛋白溶解;PAI-1则可调控t-PA的表达;SFMC和TAT均能反映机体的凝血酶和纤溶酶情况,其中SFMC增高可反映凝血酶活性增强或生成增多,TAT是凝血酶生成的标志物之一^[13-14]。本研究结果表明,季德胜蛇药片不但可以减轻蛇咬伤患者的失控性炎症因子释放,还可对其导致的凝血功能紊乱产生显著的调节作用。

趋化因子是一类具有趋化活性的细胞因子,参与调节机体的免疫应答和炎症反应^[15]。MCP-1和CXCL-8都属于趋化因子,分别主要趋化单核细胞和中性粒细胞,可通过与血管内皮表面的G蛋白偶联受体结合,造成下游蛋白依次发生磷酸化而形成磷酸化级联反应,在炎症反应和细胞趋化作用中发挥重要作用^[16]。本研究结果显示,季德胜蛇药片可显著降低患者MCP-1和CXCL-8水平,提示其改善创口炎性细胞局部趋化与其能降低MCP-1和CXCL-8的表达水平相关。hs-CRP是机体受到炎症性刺激时肝细胞合成的急性期蛋白,从炎症开始即快速升高,随着病变消退、组织结构和功能恢复而恢复^[17]。蛇毒中含有的磷脂酶A₂可激活单核巨噬细胞系统,通过p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通

路协同激活NF- κ B,引起TNF- α 、ILs等致炎细胞因子大量释放,通过促进早期单核巨噬细胞进一步活化触发级联反应,诱发局部和失控性全身炎症反应,导致心、肝、肾等多个器官功能失调和凝血系统功能障碍等^[14,18]。结合本研究结果提示,季德胜蛇药片主要是通过抑制NF- κ B信号通路对蛇咬伤患者局部创口和全身炎症反应产生抑制作用,进而保护患者的重要器官功能,改善其凝血功能状态,提高治疗效果。

另有研究发现,Toll样受体在蛇毒引起的急性炎症反应中起着重要作用^[19]。而Toll样受体是NF- κ B信号通路上游重要的模式识别受体和通路起始点,季德胜蛇药片是否对Toll样受体或NF- κ B信号通路中的其他信号分子有影响有待进一步的深入研究。

综上所述,季德胜蛇药片辅助治疗蛇咬伤可显著减轻患者创口局部和全身炎症反应症状,其机制可能与降低血清趋化因子MCP-1、CXCL8和炎性细胞因子hs-CRP、NF- κ B的水平相关。

参考文献

[1] 叶鹏鹏,金叶,纪翠蓉. 1990—2016年中国动物伤害疾病负担分析[J].中华流行病学杂志,2019,40(1):52-58.

[2] 张允申,方勇,杨万富,等.中西医结合规范化治疗蝮蛇咬伤的临床研究[J].中国中医急症,2019,28(3):468-471.

[3] 阙华发.季德胜蛇药的临床应用及其作用机制概述[J].上海医药,2018,39(z1):422-423.

[4] PADHIYAR R, CHAVAN S, DHAMPALWAR S, et al. Snake bite envenomation in a tertiary care centre[J]. J Assoc Physicians India, 2018, 66(3): 55-59.

[5] 沈梁,龚旭初,张允申,等.西医常规疗法加用季德胜蛇药治疗蝮蛇咬伤的临床研究[J].中国中医急症,2019,28(5):828-832.

[6] 邓志福.抗蝮蛇毒血清结合季德胜蛇药治疗蝮蛇咬伤致肢体肿胀60例临床效果分析[J].吉林医学,2019,40(1):106-107.

[7] 苏琴,刘红升,党伟,等.糖皮质激素在老年患者蝮蛇咬伤致全身炎症反应综合征及多器官功能损伤中的应用价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(10):725-728.

[8] 庞文勇,张磊冰,陈勇,等.季德胜蛇药片联合血必净注射液救治烙铁头蛇咬伤的效果观察[J].医学前沿,2019,9(27):217-219.

[9] TEIXEIRA C, FERNANDES C M, LEIGUEZ E, et al. Inflammation induced by platelet-activating viperid snake venoms: perspectives on thromboinflammation[J]. Front

Immunol, 2019, 10:2082.

[10] 张兴玉.季德胜蛇药片对于毒虫毒蛇咬伤内服与外用的效果对比观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(18):162-164.

[11] WILLIAMS H F, LAYFIELD H J, VALLANCE T, et al. The urgent need to develop novel strategies for the diagnosis and treatment of snakebites[J]. Toxins (Basel), 2019, 11(6):363.

[12] 刘强,曾仲意,张聪聪,等.中西医结合治疗青竹蛇咬伤的疗效观察及其凝血功能变化研究[J].广州中医药大学学报,2019,36(4):507-510.

[13] NIELSEN V G, SÁNCHEZ E E, REDFORD D T. Characterization of the rabbit as an in vitro and in vivo model to assess the effects of fibrinolytic activity of snake venom on coagulation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(1):157-164.

[14] PARK E J, CHOI S, KIM H H, et al. Novel treatment strategy for patients with venom-induced consumptive coagulopathy from a pit viper bite[J]. Toxins (Basel), 2020, 12(5):295.

[15] 王婉玉,吕晓希,胡卓伟,等.趋化因子及其受体在乳腺癌中的研究进展[J].药理学学报,2021,56(6):1521-1531.

[16] IBIAPINA H N S, COSTA A G, SACHETT J A G, et al. An immunological stairway to severe tissue complication assembly in Bothrops atrox snakebites[J]. Front Immunol, 2019, 10:1882.

[17] JUNG Y E, KANG K Y. Elevated hs-CRP level is associated with depression in younger adults: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES 2016) [J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 109:104397.

[18] CHAKRABARTTY S, ALAM M I, BHAGAT S, et al. Inhibition of snake venom induced sterile inflammation and PLA2 activity by titanium dioxide nanoparticles in experimental animals[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11175.

[19] KHEMILI D, LARABA-DJEBARI F, HAMMOUDI-TRIKI D. Involvement of Toll-like receptor 4 in neutrophil-mediated inflammation, oxidative stress and tissue damage induced by scorpion venom[J]. Inflammation, 2020, 43(1):155-167.

(收稿日期:2021-03-17 修回日期:2021-08-09)

(编辑:胡晓霖)