

【临床研究】

通信作者:聂绍良(1964-),男,湖南溆源人,学士,副主任医师,研究方向:急重症的基础与临床救治;E-mail:serpentking@sina.com

were observed continuously every day. The pain relief time, the time of local swelling beginning to subside, the time of complete subsidence of local swelling, the wound healing time and the total course of treatment were recorded. The blood routine examination was performed on the first, third and seventh day of treatment in the two groups, and the changes of the levels of total white blood cells, neutrophils, lymphocytes and monocytes were recorded. The curative effect of patients in the two groups was evaluated on the fourteenth day of treatment. **Results** The pain relief time, the time of local swelling beginning to subside, the time of complete subsidence of local swelling, the wound healing time and the total course of treatment in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the first day of treatment, the levels of total white blood cells, neutrophils and lymphocytes were significantly decreased, and the level of monocyte was significantly increased on the third and seventh day of treatment in the two groups ($P < 0.05$). The levels of total white blood cells, neutrophils and lymphocyte on the seventh day of treatment were significantly lower than those on the third day of treatment in the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the level of monocytes between the seventh day and the third day of treatment in the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the levels of total white blood cells, neutrophils, lymphocytes and monocytes between the two groups on the first day of treatment ($P > 0.05$). The levels of total white blood cells, neutrophils and lymphocytes in the observation group were significantly lower than those in the control group on the third day of treatment ($P < 0.05$). The levels of total white blood cells and neutrophils in the observation group were significantly lower than those in the control group on the seventh day of treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the level of lymphocytes between the two groups on the seventh day of treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the level of monocytes between the two groups on the third and seventh day of treatment ($P > 0.05$). The total effective rate in the observation group and the control group was 95.45% (21/22) and 86.36% (19/22), respectively. The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($\chi^2 = 3.601, P < 0.05$). **Conclusion** Asiaticoside cream is effective in treating cobra bite wounds, and can improve systemic inflammation.

Key words: cobra; snake bite; local wound; asiaticoside cream

眼镜蛇咬伤患者在临床救治脱离生命危险后,局部伤口溃疡已成为治疗的难点问题^[1]。眼镜蛇毒素导致局部伤口溃疡与蛇毒液中的卵磷脂酶和蛋白水解酶有关。蛋白水解酶可以破坏血管壁,引起出血及组织损害,甚至导致大片组织坏死。蛇咬伤口处理不当可加重局部炎症反应及组织坏死,甚至致残。目前,蛇咬伤的主要治疗方法是早期采用抗蛇毒血清,晚期局部创面皮瓣移植,给患者带来了较大的痛苦和经济负担^[2]。中西医结合疗法是目前该领域的热点发展方向。积雪草皂苷是从伞形科植物积雪草中提取的一种有效成分,具有清热利湿、解毒消肿等功能。研究显示,积雪草皂苷可以通过多种分子机制发挥促进伤口愈合、减少瘢痕生成、镇痛、治疗胃溃疡、减少皮肤色素沉着等作用^[3-5]。本研究旨在观察积雪草霜软膏治疗眼镜蛇咬伤局部创面的临床效果,为眼镜蛇咬伤的治疗提供新的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年4月至2018年10月解放军第922医院急诊科收治的眼镜蛇咬伤患者44例,均经识别患者就诊时携带的毒蛇或由患者辨认图谱并结合临床表现予以确诊,符合蛇咬伤诊断标准^[6];所有患者初始伤口有牙痕、局部肿胀、皮下淤斑、疼痛或麻木感。根据蛇咬伤局部创面治疗方

法将患者分为观察组和对照组,每组22例。观察组:男15例,女7例;年龄7~53(39.7 ± 9.1)岁;咬伤至就诊时间30 min至3 d,平均(3.6 ± 3.1) h;局部创面面积0.5~13.1(3.7 ± 0.5) cm²;咬伤部位:上肢10例,下肢11例,躯干1例。对照组:男13例,女9例;年龄6~55(38.5 ± 6.7)岁;咬伤至就诊时间35 min至3 d,平均(3.5 ± 2.7) h;局部创面面积0.3~14.7(3.5 ± 0.7) cm²;咬伤部位:上肢11例,下肢9例,躯干2例。2组患者的性别、年龄、咬伤至就诊时间、局部创面面积及咬伤部位比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 2组患者均按照蛇咬伤常规治疗原则进行处理,包括注射抗眼镜蛇毒血清、破伤风抗毒素、0.5 g·L⁻¹高锰酸钾溶液清洗伤口、局部切开排毒、伤口周围环状封闭(20 g·L⁻¹利多卡因10 mL+糜蛋白酶4 000 U)、季德胜蛇药片碾碎后伤口周围肿胀部位外敷及其他全身对症支持治疗等。在常规治疗基础上,对照组患者使用400 g·L⁻¹硫酸镁(河北武罗药业有限公司,国药准字H13022977)甘油浸湿无菌纱布覆盖于局部创面,定时观察纱布湿润程度,食指按压纱布不粘手时再次敷药,直至愈合;观察组患者使用积雪草霜软膏(上海现代制药股份有限公司,国药准字Z31020564)涂抹局部创面,药膏厚度2~3 mm,根据情况每日敷药1~3次,直至愈合。

1.3 观察指标

1.3.1 局部创面恢复情况 每日观察创面变化情况,记录 2 组患者疼痛缓解时间、局部肿胀开始消退时间、局部肿胀完全消退时间、创面愈合时间及总疗程。

1.3.2 临床疗效 2 组患者于治疗第 14 天进行疗效判定,疗效判定标准^[7]:痊愈:创面完全愈合,结痂并脱落;显效:创面明显缩小,创面愈合面积 > 50%,无分泌物,肉芽组织生长正常;有效:创面愈合面积为 20% ~ 50%,渗出物减少;无效:创面愈合面积 < 20% 或创面扩大。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.3.3 血液常规 2 组患者分别于治疗第 1、3、7 天进行外周血常规检查,记录白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞数量变化。

表 1 2 组患者局部创面恢复情况比较

Tab.1 Comparison of local wound recovery between the two groups						($\bar{x} \pm s$)
组别	<i>n</i>	疼痛缓解时间/h	肿胀开始消退时间/h	肿胀完全消退时间/h	创面愈合时间/h	总疗程/d
对照组	22	9.7 ± 3.4	40.2 ± 22.1	113.7 ± 61.7	144.1 ± 67.6	8.3 ± 3.5
观察组	22	5.3 ± 2.1	23.7 ± 18.4	88.5 ± 22.7	107.4 ± 37.2	6.1 ± 2.3
<i>t</i>		3.559	2.787	2.852	2.762	2.079
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 2 组患者外周血白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞水平变化 结果见表 2。与治疗第 1 天比较,2 组患者治疗第 3、7 天外周血白细胞总数、中性粒细胞及淋巴细胞水平显著降低,单核细胞水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与治疗第 3 天比较,2 组患者治疗第 7 天外周血白细胞总数、中性粒细胞及淋巴细胞水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗第 7 天与治疗第 3 天单核细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗第 1 天,2 组患者外周血白细胞总

表 2 2 组患者外周血白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞水平变化

Tab.2 Changes of the levels of total white blood cells, neutrophils, lymphocytes and monocytes in peripheral blood of patients in the two groups

组别	<i>n</i>	白细胞总数/($\times 10^9 L^{-1}$)	中性粒细胞/($\times 10^9 L^{-1}$)	淋巴细胞/($\times 10^9 L^{-1}$)	单核细胞/($\times 10^9 L^{-1}$)
对照组	22				
治疗第 1 天		15.37 ± 3.37	13.45 ± 2.41	1.50 ± 0.31	0.20 ± 0.05
治疗第 3 天		12.72 ± 2.71 ^a	11.93 ± 2.10 ^a	1.21 ± 0.20 ^a	0.60 ± 0.03 ^a
治疗第 7 天		9.71 ± 0.73 ^{ab}	8.20 ± 1.01 ^{ab}	0.60 ± 0.15 ^{ab}	0.71 ± 0.08 ^a
观察组	22				
治疗第 1 天		16.50 ± 3.53	15.14 ± 2.11	1.35 ± 0.27	0.21 ± 0.06
治疗第 3 天		9.77 ± 0.70 ^{ac}	8.30 ± 1.33 ^{ac}	0.93 ± 0.12 ^{ac}	0.72 ± 0.02 ^a
治疗第 7 天		6.52 ± 0.51 ^{abc}	4.62 ± 0.63 ^{abc}	0.75 ± 0.10 ^{ab}	0.80 ± 0.07 ^a

注:与治疗第 1 天比较^a $P < 0.05$;与治疗第 3 天比较^b $P < 0.05$;与对照组比较^c $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者治疗第 14 天疗效比较 观察组患者痊愈 13 例,显效 5 例,有效 3 例,无效 1 例,总有效率为 95.45% (21/22);对照组患者痊愈 9 例,显效 4 例,有效 6 例,无效 3 例,总有效率为 86.36% (19/22);观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有

统计学意义($\chi^2 = 3.601, P < 0.05$)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者局部创面恢复情况比较 结果见表 1。观察组患者疼痛缓解时间、局部肿胀开始消退时间、局部肿胀完全消退时间、创面愈合时间及总疗程均显著短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

数、中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 3 天,观察组患者外周血白细胞总数、中性粒细胞及淋巴细胞水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗第 7 天,观察组患者外周血白细胞总数、中性粒细胞水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗第 7 天淋巴细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),2 组患者治疗第 3、7 天单核细胞水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

毒蛇咬伤是夏秋季节急诊科常见的一种急危重病。我国有毒蛇近 50 种,每年毒蛇咬伤患者达 50

万余人次,病死率为5%~10%,致残率为25%~30%^[8]。根据对人体的作用不同将蛇毒素分为神经毒素、血液毒素及细胞毒素。人被毒蛇咬伤后,在蛇毒素的作用下,伤口局部组织、神经系统、血液系统及心血管系统等均会受到不同程度的损伤,体内会产生大量的炎性介质和氧自由基,并诱发产生内毒素,从而激发机体神经、内分泌和免疫系统反应,导致体内调节平衡紊乱,如不加以阻断则可发展为全身炎症反应综合征和多器官功能衰竭,可迅速导致患者死亡^[9-10]。眼镜蛇毒素属于混合毒素,主要成分是神经毒素、细胞毒素、磷脂酶A和透明质酸酶等^[11]。细胞毒素作用的局部表现有剧痛、红肿、水泡、坏死及溃烂。局部溃疡是眼镜蛇咬伤患者常见的并发症之一,这种蛇咬伤溃疡的皮肤缺损较大,如不及时处理,可导致植皮或截肢等,感染严重者可引发多器官功能衰竭甚至死亡^[12]。因此,如何有效治疗局部创面已成为眼镜蛇咬伤后的核心问题。

目前,蛇咬伤局部处理包括制动、结扎、低温处理等,而对伤口创面的处理主要有冲洗、切开排毒、局部封闭等,也有患者给予中药治疗,包括季德胜蛇药片、湿润烧伤膏等,但部分患者治疗效果不理想^[7-8]。李月明等^[13]使用磺胺嘧啶银霜湿敷治疗眼镜蛇咬伤创面也取得了一定疗效,但应用有限。积雪草为伞形科积雪草属植物,其主要活性成分是积雪草皂苷,具有抗肿瘤、抗静脉功能不全、抗溃疡、促进创伤愈合、抗抑郁及恢复神经功能等多种药理活性,尤其对皮肤溃疡、创面愈合及瘢痕有突出的治疗作用^[14]。本研究将积雪草霜软膏用于眼镜蛇咬伤局部创面的治疗,结果显示,观察组患者疼痛缓解时间、局部肿胀开始消退时间、局部肿胀完全消退时间、创面愈合时间及总疗程均显著短于对照组。在积雪草皂苷对烧伤创面愈合机制的研究中发现,积雪草皂苷能有效促进细胞周期蛋白B1和增殖细胞核抗原的表达,使细胞周期的S期和G₂期明显提前,从而加快细胞增殖,促进创面愈合^[15]。在积雪草皂苷对糖尿病皮肤溃疡大鼠的促愈合作用研究中发现,积雪草皂苷可以促进创面肉芽组织增生和上皮化,还可促进创面成纤维细胞增殖和血管新生,从而对糖尿病大鼠皮肤溃疡创面愈合具有明显的促进作用^[4]。由此推断,积雪草皂苷对蛇咬伤创面的治疗机制可能也与上述机制有关。

蛇咬伤的局部创面会影响全身炎症反应和中毒症状,其中比较敏感的指标为炎症细胞。周岁锋^[16]研究发现,眼镜蛇咬伤后局部巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞均有一定程度的增加。本研究结果显

示,治疗第3、7天,2组患者外周血单核细胞水平显著高于治疗第1天,提示眼镜蛇咬伤可导致明显的全身炎症反应,而单核细胞增加可能是机体清除炎性因子的一种表现。治疗第3、7天,观察组患者白细胞总数和中性粒细胞水平显著低于对照组,且第3天观察组患者淋巴细胞水平显著低于对照组,提示积雪草皂苷局部使用对全身炎症反应也有改善作用。

综上所述,积雪草霜软膏治疗眼镜蛇咬伤局部创面的临床疗效确切,并可改善全身炎症反应,该方法方便实用,为眼镜蛇咬伤局部创面的治疗提供了一种新方法。

参考文献:

- [1] 黄明伟,李秀花,孔来法,等.毒蛇咬伤治疗进展[J].中华危重症医学杂志:电子版,2018,11(5):301-303. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.05.004.
- [2] 宾文凯,贺华,刘斌,等.眼镜蛇咬伤的临床特点与院前急救策略分析[J].中国急救医学,2016,36(11):997-1000.
- [3] 刘志锋,赵慧男,聂绍良.积雪草苷药理作用及其机制的研究进展[J].广东医学,2009,30(4):649-651.
- [4] 张丹丹,张涵,赵久凤,等.积雪草皂苷对糖尿病皮肤溃疡大鼠的促愈合作用研究[J].中国药理学杂志,2017,52(8):643-648.
- [5] 王莎丽,杨琳,刘勇,等.积雪草苷对博来霉素诱导小鼠皮肤瘢痕形成的抑制作用[J].医药导报,2017,36(12):1363-1366.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:911.
- [7] 阳旭升.MEBO治疗蛇咬伤创面的临床观察[J].中华烧伤创疡杂志,2010,22(3):190-192.
- [8] 叶万丽.毒蛇咬伤患者局部处理与护理现状[J].中国中医急症,2010,19(10):1769-1770.
- [9] 曾蕾莉,聂绍良,李晓葵,等.血浆置换治疗重症蝮蛇咬伤疗效观察[J].新乡医学院学报,2013,30(6):488-489.
- [10] 刘志刚,曹阳,赵雅,等.炎症因子和递质在蛇咬伤患者中的研究进展[J].临床急诊杂志,2017,18(10):798-800.
- [11] 张迎征,和七一,邓秋平,等.眼镜蛇属(Naja)毒液的主要功能组分研究进展[J].延安大学学报(自然科学版),2016,35(1):49-54.
- [12] 王威,李其斌,陈泉芳,等.中华眼镜蛇咬伤中毒患者256例临床特点分析[J].山东医药,2012,52(1):46-48.
- [13] 李月明,陶品月,黄翠青,等.磺胺嘧啶银霜湿敷治疗中华眼镜蛇咬伤致皮肤坏死的效果观察与护理[J].广西医学,2013,35(7):934-936.
- [14] 郭宇杰,徐钧.积雪草苷药理作用的研究进展[J].山西医药杂志,2017,46(15):1829-1832.
- [15] 张涛,利天增,祁少海,等.积雪草苷对烧伤创面愈合中细胞周期蛋白、增殖细胞核抗原表达的影响[J].中华实验外科杂志,2005,22(1):43-45.
- [16] 周岁锋.眼镜蛇伤溃疡创面炎症细胞趋化及血管内皮因子表达的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(9):1268-1270.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)