

季德胜蛇药片联合乌司他丁治疗蝮蛇咬伤的临床研究

王潇 方庆 李稳 郭厚才 周权 郭军卫

(中国人民解放军中部战区总医院急诊医学科 湖北 武汉 430060)

[摘要] 目的: 探讨并分析用季德胜蛇药片及乌司他丁治疗蝮蛇咬伤的临床研究。方法: 选取 2018 年 8 月-2021 年 8 月因蝮蛇咬伤在本院住院治疗的 94 名患者为研究对象, 按照治疗方法的不同分为对照组和观察组, 对两组患者均进行常规治疗, 在此基础上用季德胜蛇药片对对照组患者进行治疗, 用季德胜蛇药片联合乌司他丁对观察组进行治疗, 比较两组患者病情的治愈率、伤口疼痛及肿胀、全身症状、实验室指标等水平。结果: 观察组治愈率高于对照组, $P < 0.05$ 。治疗后, 观察组伤口疼痛及肿胀、全身症状疗效好于对照组, $P < 0.05$, 白细胞计数、谷丙转氨酶、磷酸肌酸激酶、C 反应蛋白指标改善优于对照组, $P < 0.05$ 。结论: 对蝮蛇咬伤的常规治疗上, 用季德胜蛇药片联合乌司他丁能增加患者治疗有效率, 降低炎症反应, 提高生活质量。

[关键词] 季德胜蛇药片; 乌司他丁; 蝮蛇咬伤; 炎症反应

Clinical Study of Ji Desheng Snake Tablets Combined with Ulinastatin in Treating Viper's Bites WANG Xiao¹, FANG Qing¹, LI Wen¹, GUO Houcai¹, ZHOU Quan¹, GUO Junwei^{1, Δ}

2. Department of Emergency, General Hospital of Theater Command, NO.627, Wuluo Road, Wuhan, Hubei, 430060, China.)

[Abstract] Objective: To discuss and analyze the clinical research of using Ji Desheng Snake Pills and Ulinastatin in the treatment of viper bites. Method: A total of 94 patients who were hospitalized in our hospital from August 2018 to August 2021 due to snake bites were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group according to different treatment methods. Both groups of patients were routinely treated. Treatment. On this basis, the control group was treated with Ji Desheng Snake Pills, and the observation group was treated with Ji Desheng Snake Pills combined with Ulinastatin. The cure rate, wound pain and swelling, systemic symptoms, and experiments of the two groups were compared. Room indicators and other levels. Results: The cure rate of the observation group was higher than that of the control group, $P < 0.05$. After treatment, the observation group had better effects on wound pain and swelling and systemic symptoms than the control group, $P < 0.05$, and the improvement of white blood cell count, alanine aminotransferase, creatine phosphokinase, and C-reactive protein index was better than that of the control group, $P < 0.05$. Conclusion: In the conventional treatment of agkistrodon snake bite, the use of Ji Desheng Snake Tablets combined with Ulinastatin can increase the effective treatment efficiency of patients, reduce inflammatory reactions, and improve the quality of life.

[Keywords] Ji Desheng Snake Tablets; Ulinastatin; Agkistrodon snake bite; Inflammatory reaction

在我国, 毒蛇的种类有数十种, 蝮蛇是分布最广、数量最多的一种毒蛇, 多见于偏远山区和广大农村地区。流行病学调查显示^[1], 随着生产生活水平的提高, 毒蛇咬伤的发生率逐年增加, 大多数为蝮蛇咬伤。被蝮蛇咬伤后患者病情进展迅速, 可引起全身中毒反应, 造成器官功能损伤、障碍, 严重者因多器官功能衰竭而死亡^[2]。目前毒蛇咬伤的特效药很少, 季德胜蛇药片作为其中一种, 在临床上应用多年, 对于蝮蛇咬伤具有显著的疗效^[3]。为了增强毒蛇咬伤的疗效及改善预后, 在使用特效药的基础上往往需要联合其他抗炎药进行治疗。既往研究表明, 乌司他丁的抑酶谱很广, 同时具有抑制溶酶体膜和炎性介质的释放, 清除氧自由基等作用, 能有效减轻毒蛇咬伤后的炎症反应。本研究主要是探索季德胜蛇药片联合乌司他丁治疗蛇咬伤的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月-2021 年 8 月因蝮蛇咬伤在本院住院治疗的 94 名患者。均符合蝮蛇咬伤诊断标准^[4]。在纳入研究前与患者家属沟通, 并征得其同意。排除标准: (1) 其他类型的毒蛇咬伤; (2) 入院后未常规注射抗蝮蛇蛇毒血清; (3) 就诊时间超过 24 小时; (4) 治疗期间及治疗后出现死亡者; (5) 对季德胜蛇药片或乌司他丁不耐受者。根据治疗方法的不同, 将患者分为对照组和观察组, 两组患者的基本资料无统计学差异。($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		平均年龄 (岁)
		男	女	
对照组	47	32	16	54.35 ± 4.32
观察组	47	37	10	57.34 ± 5.34

1.2 治疗方法

常规清洗消毒伤口, 伤口肿胀明显时切开引流, 用纱布覆盖包扎, 定期换药。予以抗感染、补液扩容、碱化尿液、营养支持等对症治疗。必要时予以机械通气、呼吸机辅助呼吸。在相关治疗药物的选择上, 对照组采用季德胜蛇药片(精华制药集团股份有限公司;

批准文号: 国药准字 Z32020048, 规格: 0.4g), 口服, 第一次 20 片, 后面 10 片/次, 4/日, 共治疗 7d。观察组在采用季德胜蛇药片治疗的基础上加用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司; 批准文号: 国药准字 H19990134)治疗, 0.9%氯化钠注射液 500ml+10 万 U 乌司他丁静脉滴注, 3/日, 共治疗 7d。在治疗期间, 医护人员密切关注患者伤口及相关生命体征变化情况。

1.3 疗效标准

参考既往研究结果^[5], 比较两组患者治疗有效率, 制定如下标准: 治愈: 伤口愈合, 全身和局部症状消失, 肢体功能恢复, 症状与体征积分指数 $\geq 90\%$ 以上; 显效: 伤口基本愈合, 全身和局部症状明显减轻, 症状与体征积分指数 60%-89%; 有效: 伤口愈合不完全, 全身和局部症状减轻, 症状与体征积分指数 30%-59%; 无效: 伤口未完全愈合, 全身和局部症状无明显减轻, 症状与体征积分指数 $< 30\%$ 。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效

根据疗效标准, 于治疗第 7d 结束后观察各组病例治疗情况, 记录治愈、显效、有效、无效病例数。局部症状体征包括疼痛程度和肿胀程度, 疼痛程度采用疼痛视觉模拟评分(VAS)法评定, 无痛为 0 分, 轻度疼痛为 1-3 分, 中度疼痛为 4-6 分, 重度疼痛为 7-10 分, 分别于观察点(第 1d, 第 7d)进行记录。

1.4.2 肿胀程度

以皮尺测量肢体周径(CM), 选取入院时肿胀最明显处和对应健侧肢体进行测量, 于观察点(第 1d, 第 7d)固定时间进行测量。

1.4.3 全身症状

包括瞳孔情况、眼睑下垂、复视情况、颈项强直及全身肌肉、呼吸、神志等。按 4 级评分法 6 记录每项症状体征的得分, 计算积分指数, 积分指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$, 于观察点(第 1d 时, 第 7d)进行测量。

1.4.4 实验室检查指标

包括血常规、凝血功能、炎症指标、肝、肾功能、心肌酶谱等。主要观察中性粒细胞、转氨酶、凝血酶原时间、肌酐、肌酸激酶、

C 反应蛋白等,于观察点(第 1d,第 7d)测量。

1.5 统计学分析

应用 SPSS24.0 统计软件进行统计学分析,计数资料及计量资料均符合正态分布。统计分析采用独立样本 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; $P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床疗效的比较

对照组治疗有效患者 29 例,整体有效率 61.7%,观察组治疗有效患者 38 例,整体有效率 80.8%,表示在加入乌司他丁后,观察组患者病情治疗有效率高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后疼痛和肿胀程度的比较

治疗前,两组患者疼痛积分差异不显著,无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7d 后,两组患肢疼痛积分与治疗前比较,均改善

表 3 两组患者治疗前后疼痛和肿胀程度的比较

组别	例数	疼痛 (CM)		肿胀 (CM)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	8.12 \pm 1.38	2.43 \pm 0.87 ^a	57.32 \pm 13.32	24.43 \pm 5.65 ^a
观察组	47	8.09 \pm 1.26	1.38 \pm 0.59 ^{ab}	54.58 \pm 14.11	12.37 \pm 8.32 ^{ab}
t 值		0.324	5.432	0.245	6.532
p 值		0.633	0.000	0.753	0.000

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后全身症状的比较

治疗前,两组患者全身症状积分比较,差异不显著,无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7d 后,两组患者全身症状积分与治疗前比较,均改善 ($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后实验室检查指标的比较

治疗前,两组患者实验室检查指标比较,差异不显著,无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7d 后,两组 6 项指标较治疗前均改善 ($P < 0.05$)。实验组白细胞计数、谷丙转氨酶、磷酸肌酸激酶、C 反应蛋白指标改善优于对照组 ($P < 0.05$),凝血酶原时间、肌酐 2 项

表 5 两组患者治疗前后实验室检查指标的比较

组别	例数	白细胞计数 (x10 ⁹ /L)		凝血酶原时间 (S)		谷丙转氨酶 (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	14.32 \pm 2.12	9.35 \pm 3.21 ^a	15.43 \pm 2.13	11.21 \pm 1.23 ^a	72.38 \pm 18.32	41.23 \pm 12.21 ^a
观察组	47	13.98 \pm 2.54	6.21 \pm 2.97 ^{ab}	14.32 \pm 1.43	11.17 \pm 1.65 ^a	75.21 \pm 15.43	27.54 \pm 10.22 ^{ab}
t 值		0.823	8.423	0.654	0.325	0.434	9.321
p 值		0.654	0.000	0.621	0.087	0.076	0.000

		磷酸肌酸激酶 (U/L)		肌酐 (μ mol/L)		C 反应蛋白 (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	1320 \pm 115	170 \pm 108 ^a	132.45 \pm 9.32	72.32 \pm 8.65 ^a	51.33 \pm 5.32	15.32 \pm 3.23 ^a
观察组	47	1432 \pm 89	142 \pm 115 ^{ab}	144.12 \pm 7.21	69.21 \pm 6.43 ^a	49.21 \pm 4.32	8.45 \pm 5.65 ^{ab}
t 值		0.453	7.432	0.675	1.321	0.654	8.432
p 值		0.543	0.000	0.542	0.042	0.451	0.000

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

毒蛇咬伤后,患肢创口处通常会出现疼痛、瘙痒、麻痹及局部肿胀等炎症反应^[6]。部分患者病情发展迅速,可出现头昏、视物旋转、心慌、胸闷等全身症状,严重时可能发生多器官功能衰竭,危及生命^[7]。蛇咬伤救治遵循“阻吸促排”的基本原则,在常规清创、消毒、冲洗的基础上,常规注射抗蛇毒血清是最主要措施^[8]。蝮蛇蛇毒为混合毒类蛇,同时具备神经毒及血循毒双重毒性,蝮蛇咬伤后,不及时处理,病情进展迅速。由于毒蛇种类难以确认,根据蛇

($P < 0.05$),且观察组疼痛缓解程度优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前,两组患者患肢肿胀最明显处与健侧肢体周径差的均值差异不显著。治疗 7d 后,两组患肢周径差 (CM) 与治疗前比较均改善 ($P < 0.05$),且观察组肿胀缓解程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后临床疗效的比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	有效率 (%)
对照组	47	10	11	8	18	61.7
观察组	47	15	12	11	9	80.8 ^a
χ^2 值						7.120
P 值						0.000

^a与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

指标比较,差异不显著 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者治疗前后全身症状的比较

组别	例数	积分指数	
		治疗前	治疗后
对照组	47	15.35 \pm 4.32	6.21 \pm 2.23 ^a
观察组	47	16.23 \pm 5.11	3.54 \pm 3.26 ^{ab}
t 值		0.526	5.432
p 值		0.714	0.000

与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

咬伤患者对毒蛇特征的描述,本研究专门选取确定为蝮蛇咬伤的 94 名患者,对症注射抗蝮蛇毒血清,予以抗菌药、糖皮质激素、季德胜蛇药片、乌司他丁及其他药物进行治疗。

季德胜蛇药片别名南通蛇药片,是南通蛇医季德胜六代祖传秘方,具有消肿止痛、通利排毒、泄热解毒等功效,传统用于毒蛇、毒虫咬伤,可口服也可外用^[9]。季德胜蛇药片的具体配方目前处于绝密级,已公开的主要有蟾蜍皮、七叶一枝花、蜈蚣、地锦草等中 (下转第 27 页)

(上接第 23 页)

药,对于蝮蛇咬伤的局部肿胀与感染具有显著疗效^[10]。研究表明^[11],季德胜蛇药片可有效缓解全身炎症反应,降低蛇虫咬伤的毒性反应。并通过降低脊髓水平 c-Fos 蛋白表达,抑制痛觉过敏、清除氧自由基、止血、免疫调节等作用^[12]。

乌司他丁是一种多价胰蛋白酶抑制剂,对心脏、脑、肾脏、肝脏、肺等主要器官具有保护作用,在临床上常用于蝮蛇咬伤后治疗^[13]。研究表明^[14],蝮蛇咬伤后的毒性反应与蛇毒素引起的机体炎症反应、氧化应激反应有关。蝮蛇咬伤后机体在各种毒性蛋白质的影响下释放大量的炎症因子,激发一系列的细胞级联反应,降低超氧化物歧化酶活性,引发局部或全身炎症反应^[15]。乌司他丁可抑制纤溶酶、弹性蛋白酶及透明质酸酶等多种蛋白的水解活性,可抑制炎症递质的释放,降低氧自由基的生成,减少组织细胞的变性坏死,保护脏器功能^[16]。本研究主要从缓解炎症反应的角度探索蝮蛇咬伤的治疗新方向。

本研究结果表明:季德胜蛇药片联合乌司他丁治疗蝮蛇咬伤总有效率、疼痛及肿胀程度、全身症状观察组明显高于对照组;两组患者治疗后实验室指标均有明显下降,但观察组优于对照组。因此,本研究进一步证明季德胜蛇药片联合乌司他丁能有提高蝮蛇咬伤治疗率,降低炎症反应,提高治疗效果,具有临床推广价值。

参考文献

[1] 李国强,韩宁林,曹承楼,等.中医外治法辅助治疗蝮蛇咬伤肢体的临床观察[J].中国中医急症,2020,29(11):2002-2004.

[2] Matthew C, Hernandez, Michael Traynor, John L. et al. Surgical Considerations for Pediatric Snake Bites in Low- and Middle-Income Countries[J]. World Journal of Surgery,2019,43(7):1636-1643.

[3] 贺庆娟,孙丽丽.乌司他丁对蝮蛇咬伤患者肠黏膜屏障功能的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(20):99-101.

[4] 符秋红,邓立普.蝮蛇咬伤中毒的机制与治疗新进展[J].中华急诊医学杂志,2007(07):777-779.

[5] 谢润生,蓝晓艳,郭蔚驰,等.中医康复标准化工作指南[J].康复学报,2019,29(06):1-5.

[6] 喻文球.蝮蛇咬伤中医药干预综合治疗规范化研究.江西省,江西中医学院附属医院,2010-04-10.

[7] 胡杰,杨朝金,何兴松,等.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[J].中国药房,2021,32(17):2102-2107.

[8] 林坤才,谢梅珍,杨晓华.季德胜蛇药片内服外敷治疗红火蚁蜇伤的临床观察[J].中国民间疗法,2021,29(18):86-88.

[9] 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(01):106-107.

[10] 张再重,毕亮,陈进铿,等.季德胜蛇药片在鱼蟹刺伤致局部皮肤反应治疗中的临床应用[J].实用中西医结合临床,2020,20(10):3-5.

[11] 刘皖娟,叶慧娟,叶文燕.血液净化联合季德胜蛇药片救治蛇咬伤致急性肾损伤临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(12):1114-1115.

[12] 叶雷,陆丽娟,林弘怡.季德胜蛇药片抗炎镇痛作用和对脊髓 c-Fos 表达影响的实验研究[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(5):305-310.

[13] 曹光立,丁泳,王冬英.蝮蛇解毒汤联合乌司他丁对蝮蛇咬伤患者肝肾功能的保护作用[J].新中医,2020,52(19):88-90.

[14] 蒋华晓,宾文凯,吴小林,等.蝮蛇咬伤患者外周血 SOD、MDA、NLR 的变化及临床价值[J].中华急诊医学杂志,2020,29(12):1630-1632.

[15] 张凌燕.乌司他丁的药理作用机制及对炎症因子的影响研究[J].中国医药指南,2016,14(08):29-30.

[16] 刘俊宏.乌司他丁辅助五步蛇咬伤患者及其对机体氧化应激及炎症反应的影响[J].临床合理用药杂志,2019,12(19):95-96.

作者简介:王潇(1990年—),性别:男,民族:汉,学历:硕士研究生,研究方向:急诊与重症医学

通信作者:郭军卫