竹叶青蛇咬伤的流行病学调查及院前影响因素分析*

黄培颖[1] 曾仲意[2] 刘强[2] 刘禹翔[2] 曾林生[2]

［摘要］ **目的**:研究竹叶青蛇咬伤的流行病学特征及首诊患者病情轻重程度的影响因素,为竹叶青蛇咬伤的预防及控制院前中毒进展提供依据。**方法**:回顾性地收集 2012-12-01—2017-12-01 期间就诊于深圳市中医院蛇伤中心的 593 例竹叶青蛇咬伤患者信息,分析其流行病学特征;同时以纳排标准从中筛选出 460 例患者,通过组间比较及二分类多元 Logistic 回归模型,分析竹叶青蛇咬伤患者首诊病情轻重程度的影响因素,并对构成影响的部分因素绘制 ROC 曲线,找出最佳 cutoff 值。**结果**:竹叶青蛇咬伤主要发生在夏秋两季,夜间多发,高发人群是中青年男性,高发地点是在户外;单因素分析结果显示受伤后到院时间的组间比较差异有统计学意义($P=0.003$);多因素分析结果显示咬伤后到院的时间长短是患者首诊病情轻重程度的独立危险因素($OR=1.022$,95%CI:1.011～1.032),患肢近端结扎是有利影响因素($OR=0.553$,95%CI:0.311～0.985);ROC 曲线显示咬伤后到院时间有预测价值(AUC=0.613),cutoff 值为 22 h。**结论**:深圳市及周边地区竹叶青蛇咬伤多发生在夏秋两季,夜间多发,高发人群是中青年男性,高发地点是户外;被竹叶青蛇咬伤后越久到专业医院采取有效治疗,其病情越严重,病情加重的时间窗为 22 h;咬伤后院前予患肢近端结扎,能有效减轻到院病情严重程度,而院前进行伤口冲洗并没有对患者到院病情显示出有利作用。

［关键词］ 竹叶青蛇咬伤;流行病学;危险因素;预防
doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.05.012
［中图分类号］ R646 ［文献标志码］ A

Epidemiological investigation and analysis of influencing factors before hospital on the bite of trimeresurus stejnegeri

HUANG Peiying[1] *ZENG Zhongyi*[2] *LIU Qiang*[2] *LIU Yuxiang*[2] *ZENG Linsheng*[2]
([1] The Fourth Clinical Medical College, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, 518000, China;[2] Department of Emergency, Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine)
Corresponding author: ZENG Zhongyi, E-mail: szszzy@qq.com

Abstract **Objective**: To study the epidemiological characteristics of Trimeresurus Stejnegeri bite and the influencing factors of severity of the patients who first visit the hospital after bitten by Trimeresurus Stejneger, to provide the basis for the prevention and control of pre-hospital poisoning. **Method**: All the patients bitten by Trimeresurus Stejnegeri and visit the hospital for treat from December 1, 2012 to December 1, 2017 were retrospectively collected and their epidemiological characteristics were analyzed. At the same time, 460 patients were screened out with the exclusion criteria, and the influencing factors of the severity of the patients who first visit the hospital after bitten by Trimeresurus Stejneger were analyzed through the binary multiple Logistic regression model, and the ROC curve was drawn for the influencing factors to find the best cutoff value. **Result**: Trimeresurus Stejnegeri bites mainly occur in summer and autumn. It occurs frequently at night. The high incidence population is young and middle-aged men, and the high incidence place is outdoors. The results of univariate analysis showed that there was significant difference between the groups in the length of time to hospital after the bite($P=0.003$). The results of multivariate analysis showed that the length of time to hospital after the bite was an independent risk factor($OR=1.022$, 95%CI:1.011－1.032), and proximal limb ligation was a favorable factor(or=0.553, 95%CI:0.311－0.985); ROC curve showed that there is a predictive value(AUC=0.613) for the time to hospital after the bite, and the cutoff value was 22 h. **Conclusion**: In Shenzhen and its surrounding areas, most of the bruising occurred in summer and autumn, and at night. The high-risk population was young and middle-aged men, and the high-risk place was outdoors. The longer the bruising was treated in a professional hospital, the more serious the disease was, and the time window of aggravation was about 22 hours. It can effectively reduce the severity of the disease by ligating the proximal part of the affected limb before arriving at the hospital,

*基金项目:深圳市卫生计生系统科研项目(No:201803070537、SZFZ2018012)
[1]广州中医药大学第四临床医学院(广东深圳,518000)
[2]深圳市中医院急诊科
通信作者:曾仲意,E-mail:szszzy@qq.com

while the wound washing before the hospital does not show a beneficial effect.

Key words trimeresurus stejnegeri bite; epidemiology; risk factors; prevention

全世界每年都有(450～540)万例毒蛇咬伤事故的发生,其中超过 9.5 万人死于毒蛇咬伤,除此之外,还有(180～270)万人出院后遗留严重的临床后遗症[1-2]。而在全球范围内,毒蛇咬伤的高发区为东亚、东南亚以及撒哈拉沙漠以南的非洲地区[3]。其中,竹叶青蛇(Trimeresurus stejnegeri, TS)是东南亚毒蛇咬伤的主要致伤蛇之一[4-5]。TS 属于蝰蛇科蝮亚科,别名青竹蛇或赤尾青竹丝,是我国的十大毒蛇之一。该蛇释放的毒液是以血循毒为主的混合毒液类,主要破坏被咬伤者的凝血系统,使其出现轻度凝血功能障碍,少部分可出现弥散性血管内凝血、脑梗塞以及中毒型休克等严重并发症[6-8]。在临床实践中我们发现,在咬伤后首次就诊的患者中,大部分病情较轻,但有一部分患者首次到院即病情较重,其预后也相对较差。为探究 TS 咬伤患者首诊病情轻重程度的影响因素,并了解医院服务范围内 TS 咬伤的流行病学特征,我们收集本院蛇伤中心既往收治的 TS 咬伤患者的相关信息,进行回顾性的统计分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

蛇伤中心的 1 名科研人员于 2018 年 6 月通过 HIS 电子病历系统,检索并收集 2012-12-01 24:00－2017-12-01 24:00 期间收治的 593 例 TS 咬伤患者的病历信息,并由蛇伤中心的 1 名研究生同期按照纳排标准对信息进行分类归纳,及对筛选出的信息进行其多因素回归分析。

纳入标准:病例诊断为“TS 咬伤”。排除标准:①入院前接受过抗蛇毒血清或血液制品等治疗的患者;②首诊治疗前未先行抽血并进行相关实验室检查的患者;③病历记录欠缺本研究所需信息的患者。

实验室检测:在患者治疗前,由蛇伤中心的护士抽取静脉血 10～15 mL,并送至我院检验科,由检验科医生进行检测,检测项目包括:血小板、凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、纤维蛋白原、凝血酶原国际标准化比率、肝功能、肾功能、心肌酶酶谱。

分组标准:依据《2018 年中国蛇伤救治专家共识》[9]中的“蛇咬伤严重度评分表”对入组患者首诊病历中的症状体征及实验室检查结果进行记分,最终得分为 0～3 分的轻度患者归到 A 组;最终得分>3 分的中重度患者归到 B 组。

1.2 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,其中计量资料符合正态分布的用 $\bar{x}\pm s$ 表示,偏态资料用 M(P25,P75)表示;计数资料及其构成比用 n 及(pl%)表示;组间比较根据数据特征分别采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验及 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义;多因素分析应用二分类多元 Logistic 回归模型,并对部分连续变量转换为分类变量,采用 Forward:LR 法进行自变量检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义;对部分有意义的自变量进行绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算出最大 Youden 指数,并据此找出 cutoff 值。

2 结果

2.1 流行病学统计结果

从表 1 可知,TS 咬伤者大部分为男性,共有 355 例(59.9%),而女性患者相对较少,有 238 例(40.1%);中青年为主要受伤的群体,有 488 例(82.3%);夏季(6～8 月)及秋季(9～11 月)是发病的高峰期,共有 491 例(82.8%);TS 咬伤多发生在夜间,共有 363 例(61.2%);咬伤地点多在户外,有 483 例(81.5%);2013－2017 年,TS 咬伤例数逐渐增加。

表 1 2013－2017 年 TS 咬伤患者的流行病学统计情况

项目	例数	占比	总比
男	355	59.9%	100%
女	238	40.1%	
少儿	42	7.1%	100%
中青年	488	82.3%	
老年	63	10.6%	
春季咬伤	97	16.4%	100%
夏季咬伤	241	40.6%	
秋季咬伤	250	42.2%	
冬季咬伤	5	0.8%	
白天咬伤	230	38.8%	100%
夜间咬伤	363	61.2%	
户外咬伤	483	81.5%	100%
户内咬伤	110	18.5%	
2013 年病例数	57	9.6%	100%
2014 年病例数	106	17.9%	
2015 年病例数	114	19.2%	
2016 年病例数	132	22.3%	
2017 年病例数	184	31.0%	

2.2　单因素及多因素分析结果

表 2 所示，单因素分析结果显示受伤后到院时间组间差异有统计学意义（P＝0.003_；各变量的赋值见表 3；表 4 所示，通过把年龄、有无基础病、受伤季节、来院时间、患肢近心端包扎、伤口冲洗 6 个自变量纳入 Logistic 回归方程，得出来院时间是患者入院病情轻重程度的危险因素（OR＝1.022）；近心端结扎是有利因素（OR＝0.553）。

表 2　影响入院病情严重程度的单因素分析结果

自变量	A 组（n＝392）	B 组（n＝68）	χ^2/U	P
到院时间 M（$P25$，$P75$）	10.0（1.5，20.0）	20.0（4.6，30.0）	10325.000	0.003
性别			0.031	0.861
男	235	40		
女	157	28		
年龄			1.506	0.471
少儿	28	5		
中青年	322	59		
老年	42	4		
有无基础病			0.806	0.369
有	113	16		
无	279	52		
发病季节			4.587	0.205
春季	58	10		
夏季	163	21		
秋季	168	35		
冬季	3	2		
发病时间点			0.080	0.778
白天	157	26		
夜间	235	42		
患肢近心端结扎			2.395	0.122
有	166	22		
无	226	46		
伤口冲洗			0.125	0.723
有	153	25		
无	239	43		

2.3　ROC 曲线分析结果

图 1 所示，把来院时间作为独立检验变量，绘制受试者工作特征曲线（ROC 曲线），结果显示曲线下面积（AUC）为 0.613（＞0.5），P＝0.003（＜0.01），最大 YouDen 指数是 0.188，cutoff 值为 22 h，敏感度为 33.8%，特异度为 84.9%。

表 3　变量赋值情况

变量名称	变量	赋值方法
病情	Y	轻度＝0，中重度＝1
年龄[a)]	X_1	少儿（＜18 岁）＝1，中青年（≥18 岁及≤60 岁）＝2，老年（＞60 岁）＝3
有无基础病	X_2	无＝0，有＝1
季节[a)]	X_3	春季（3～5 月）＝1，夏季（6～8 月）＝2，秋季（9～11 月）＝3，冬季（12～2 月）＝4
患肢近心端结扎	X_4	无＝0，有＝1
伤口冲洗	X_5	无＝0，有＝1

[a)] 设置哑变量，参考类别为：赋值最小的类别。

3　讨论

TS 主要栖息在热带及亚热带地区中丛林茂盛的山间及河岸，该蛇最初起源于印度，通过缅甸等东南亚国家流入中国南部[10-11]。在 TS 存在的地方，几乎每年都会发生人类被 TS 咬伤的事故[12]。TS 咬人后，每次平均排出约 5.1 mg 毒液[13]，该毒液是一种由多种酶、有毒多肽以及无机成分组成的复杂混合物，其成分及作用机制至今仍未被完全阐明。已知的多种有毒成分单独作用即可引起人体不同程度的中毒，且多种有毒成分同时作用往往致毒效应更强[8]。TS 毒液中主要的毒性成分为：纤溶酶原激活物、纤溶酶、磷脂酶 A_2、类凝血酶以及血小板聚集与抑制剂等，进入人体后主要通过使纤维蛋白原及血小板发生聚集，并且把凝血酶原转化为凝血酶等途径，引起纤溶系统、凝血、抗凝的失衡，从而使患者并发微血栓形成以及出血[14]。这种出血通常表现为咬伤局部的渗血，少部分严重者可出现全身凝血障碍从而发展为多脏器衰竭。除此之外，由于蛇毒中蛋白水解酶对局部组织的水解破坏，患者往往出现局部的肿胀与疼痛；此外该类酶还参与局部血管的损伤，进而加重局部的渗血[15]。

通过流行病学调查发现，TS 咬伤的发病率并没有随着时间的推移（社会经济的发展）而减少，仍值得引起我们的重视；咬伤主要发生在每年的夏秋季节（6～11 月），并且大部分发生在夜间，这可能与 TS 的活动习性相关[16]；另外，TS 咬伤的主要发

病地点是在户外，高发人群为中青年男性，这可能与高发人群的职业特点相关。如游俊廷等[17]通过流行病学研究调查显示，农民及工人是 TS 咬伤的高发职业类型。由此可见，在有 TS 存在的地区（即使是发达的城市），对于工人、农民及外出旅行者等进行 TS 咬伤急救科普是有必要的，而对于夏秋两季在夜间出行的人群来说，更应提高警惕，避免发生 TS 咬伤。

表 4 TS 咬伤院前相关危险因素的二分类多元 Logistic 回归分析结果

变量	变量系数 *B*	标准误差 *SE*	统计量 *Wals*	自由度 *df*	*P*	*OR*	95%*CI* 上限	95%*CI* 下限
来院时间	0.021	0.005	16.341	1	0.000	1.022	1.011	1.032
患肢近心端结扎	−0.592	0.294	4.051	1	0.044	0.553	0.311	0.985
常量	−1.966	0.193	104.131	1	0.000	0.140	—	

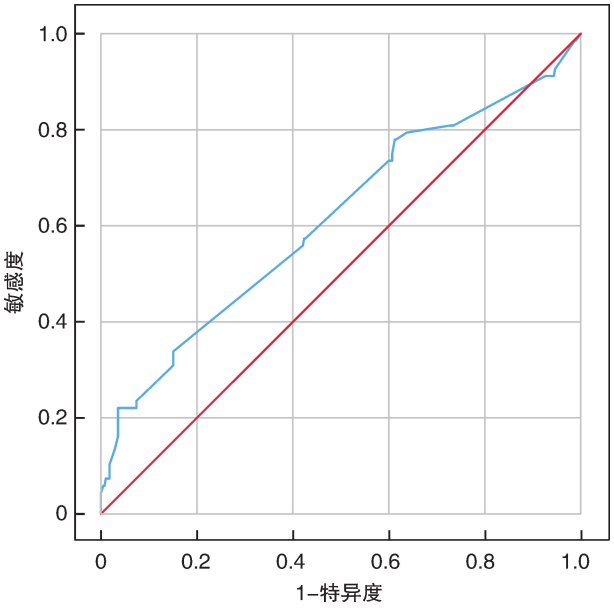

图 1 来院时间预测 TS 咬伤患者病情严重程度的 ROC 曲线

进一步的二分类多元 Logistic 回归显示，到院时间是影响患者病情严重程度的独立危险因素，而患肢近心端结扎是其有利影响因素。通过 *OR* 值可知，被 TS 咬伤后，每晚到 1 h，患者病情加重的概率将增大 0.022 倍；有行患肢近心端结扎的患者，其到院时病情变重概率是没有的 0.553 倍。苌海华等[18]通过对被 TS 咬伤后患者就诊时间的长短进行分组，其结果显示“≥12 h 就诊组”患者的住院天数、病死率以及后遗症发生率等显著高于“≤6 h 就诊组”及“7～11 h 就诊组”，差异有统计学意义，这也说明了就诊时间是影响患者病情加重的因素之一。我们通过 ROC 曲线进一步得出咬伤后到就医的时间窗是 22 h，超过 22 h 就诊则病情加重的概率将会进一步增大。我们推测，对于较长时间没有就医或采取有效治疗措施的患者来说，其蛇毒进入血液并且引起组织破坏的成分相对较多，进而使得症状加重，而 22 h 内蛇毒扩散至全身并引起严重并发症的几率则相对较低。另一方面，被 TS 咬伤后，院前予咬伤肢体行近心端处结扎能有效减轻到院病情的严重程度，这可能是由于通过患肢近心端结扎，能有效减缓局部蛇毒的扩散，从而延缓病情的发展；相反，局部伤口的冲洗（清水为主）在本研究中尚未体现出其有利作用，这可能由于冲洗时蛇毒已深入组织，且咬伤伤口较小，难以通过冲洗减少进入身体的毒量。此外，已有报道显示某些毒蛇释放的毒液中，其毒性程度会随着季节的变化而变化，从而使在不同时间段被咬伤的患者呈现出不同的严重程度[19]，但本研究结果显示，季节因素并没有对入院患者病情的轻重程度构成影响，由此可推测 TS 释放毒液并没有此特征。

参考文献

[1] The Lancet. Snake-bite envenoming：a priority neglected tropical disease[J]. Lancet，2017，390(10089)：2.

[2] World Health Organization. Prevalence of snakebite envenoming. http://www.who.int/snakebites/epidemiology/en/(accessed 9 August 2018).

[3] Bolon I，Finat M，Herrera M，et al. Snakebite in domestic animals：First global scoping review[J]. Prev Vet Med，2019，170：104729.

[4] 阮祺文. 毒蛇咬伤台湾经验[J]. 临床医学进展，2011，1(3)：37－47.

[5] 刘晓东，张炎安，苏葵花，等. 龙岩市急诊蛇伤流行病学特征与综合救治[J]. 蛇志，2012，24(1)：20－21.

[6] 梁昌强. 热毒宁注射液对竹叶青蛇咬伤患者 INR、PT 以及 APTT 等凝血指标水平变化的影响[J]. 重庆医学，2015，44(1)：55－59.

[7] 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.

（下转第 401 页）

ment of venous thromboembolism in cancer patients admitted to intensive care unit for postoperative care [J]. J BUON，2018，23(1)：248.

[14] Van Haren RM，Valle EJ，Thorson CM，et al. Hypercoagulability and other risk factors in trauma intensive care unit patients with venous thromboembolism[J]. J Trauma Acute Care Surg，2014，76(2)：443－449.

[15] 刘娟，刘冰. 改良优质护理措施对 ICU 长期卧床患者深静脉血栓形成率及凝血指标、血液流变学指标的影响[J]. 血栓与止血学，2019，25(5)：862－863.

[16] Ribeiro RC，Abib SC，Aguiar AS，et al. Long-term complications in totally implantable venous access devices：randomized study comparing subclavian and internal jugular vein puncture[J]. Pediatr Blood Cancer，2012，58(2)：274－277.

[17] Parienti JJ，Mongardon N，Mégarbane B，et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site[J]. N Engl J Med，2015，373(13)：1220－1229.

[18] Bell J，Goyal M，Long S，et al. Anatomic Site-Specific Complication Rates for Central Venous Catheter Insertions[J]. J Intensive Care Med，2018 Sep 19：885066618795126.[Epub ahead of print]

[19] 赵宁，张加乐，江婷，等. ICU 患者外周静脉置入中心静脉导管相关上肢深静脉血栓形成的危险因素[J]. 中华危重病急救医学，2017，29(2)：167－171.

[20] Nm Bhat M，Venkataraman R，Ramakrishnan N，et al. Value of Routine Sonographic Screening of Internal Jugular Vein to Detect Catheter Related Thrombosis in Intensive Care Unit[J]. Indian J Crit Care Med，2019，23(7)：326－328.

[21] Steen EH，Lasa JJ，Nguyen TC，et al. Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit[J]. J Surg Res，2019，241：149－159.

[22] 张伟伟，方云. 血液肿瘤患者 PICC 导管相关性血栓形成的危险因素分析[J]. 临床血液学杂志，2018，31(3)：197－200.

[23] White JM，Comerota AJ. Venous Compression Syndromes[J]. Vasc Endovascular Surg，2017，51(3)：155－168.

[24] Fasanya AA，Lacapra G. May-Thurner Syndrome With Pulmonary Embolism as the First Presentation Rather Than Deep Vein Thrombosis[J]. Cureus，2016，8(2)：e509.

（收稿日期：2019-12-15）

（上接第 396 页）

[8] Zeng XX，Hu JL，Liang XH，et al. Acute cerebral infarction following a Trimeresurus stejnegeri snakebite：A case report[J]. Medicine(Baltimore)，2019，98(23)：e15684.

[9] 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.

[10] Lee WH，Zhuang QY，Zhang Y. Cloning and characterization of a blood coagulation factor IX-binding protein from the venom of Trimeresurus stejnegeri [J]. Toxicon，2003，41：765－72.

[11] Creer S，Chou WH，Malhotra A，et al. Offshore insular variation in the diet of the Taiwanese bamboo viper Trimeresurus stejnegeri(Schmidt)[J]. Zool. Sci，2002，19：907－13.

[12] Creer S，Malhotra A，Thorpe RS et al. Cryptic genetic diversity in the bamboo viper (Trimeresurus stejnegeri) within Taiwan[M]. Biology of the Vipers，2002.

[13] 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.

[14] Boviatsis Efstathios J，Kouyialis Andreas T，Papatheodorou G，et al. Multiple hemorrhagic brain infarcts after viper envenomation[J]. Am J Trop Med Hyg，2003，68：253－257.

[15] Narang Sanjeev K，Paleti Srikanth，Azeez Asad M A，et al. Acute ischemic infarct in the middle cerebral artery territory following a Russell's viper bite[J]. Neurol India，2009，57：479－80.

[16] 赵尔宓，黄美华，宗愉. 中国动物志爬行纲第三卷[M]. 北京：科学出版社，1998：453－463.

[17] 游俊廷，黎惠章，蓝光明，等. 东莞市毒蛇咬伤流行病学调查[J]. 岭南急诊医学杂志，2016，21(1)：67－68.

[18] 苌海华，李其斌，廖园莉，等. 146 例竹叶青蛇咬伤中毒的临床特点及疗效分析[J]. 广西医科大学学报，2015，32(2)：279－280.

[19] Nelson LLN，Howland MA，Hoffman R，et al. Goldfrank's toxicologic emergencies.[M]. San Francisco，CA：McGraw Hill，2011.

（收稿日期：2020-03-03）