

新鲜冷冻血浆治疗竹叶青蛇咬伤致 PT 或 APTT 延长的临床疗效评价^{*}

张聪聪¹ 曾仲意¹ 黄培颖²

[摘要] 目的:评价新鲜冷冻血浆治疗竹叶青蛇咬伤的临床疗效。方法:通过回顾性队列研究,收集 2011 年 1 月 1 日 24 时—2018 年 1 月 1 日 24 时期间竹叶青蛇咬伤致 PT 或 APTT>正常值 1.5 倍的 316 例患者,根据是否应用血浆分为治疗组及对照组,通过单因素组间对照及多重线性回归探究是否应用血浆对于患者在院期间病情严重程度、PT 或 APTT 恢复时间、住院时间及治疗总费用的影响。结果:单因素分析显示,应用血浆明显降低了患者在院期间病情的严重程度,缩短 PT 或 APTT 的恢复时间,但治疗费用明显高于对照组。多重线性回归显示,应用血浆能有效降低患者在院期间病情的严重程度,但治疗总费用高于未应用血浆的患者。此外,有基础病及到院时中毒情况较重的患者,其在院病情严重程度较高,而应用抗蛇毒血清能明显降低 PT 或 APTT 的恢复时间。结论:对于 PT 或 APTT 延长>正常值 1.5 倍的竹叶青蛇咬伤患者,可应用新鲜冷冻血浆进行治疗。血浆能降低患者在院期间的病情严重程度,一定程度上缩短 PT 或 APTT 的恢复时间,但对于患者的住院时间未见明显缩短,且费用相对较高。

[关键词] 竹叶青蛇咬伤;新鲜冷冻血浆;临床疗效

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.06.006

[中图分类号] R646 **[文献标志码]** A

Clinical evaluation of fresh frozen plasma in the treatment of Trimeresurus Stejneger

ZHANG Congcong¹ ZENG Zhongyi¹ HUANG Peiyong²

(¹Department of Emergency, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518033, China; ² The Forth Clinical Medical School of GuangZhou University of Chinese Medicine)

Corresponding author: ZENG Zhongyi, E-mail: zeng-zhongyi@163.com

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of fresh frozen plasma in the treatment of Trimeresurus Stejneger. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted, clinical data of 316 patients with PT or APTT>1.5 times the normal value caused by snake bite from 24:00 on January 1, 2011 to 24:00 on January 1, 2018 were collected. According to whether plasma was used, they were divided into treatment group and control group. Univariate inter group control and multiple linear regression were used to explore the effects of plasma on the severity of disease, recovery time of PT or APTT, hospitalization time and the total cost of treatment. **Results:** The single factor analysis showed that the application of plasma significantly reduced the severity of patients' condition during hospital, shortened the recovery time of PT or APTT, but the treatment cost was significantly higher than that of the control group. Multiple linear regression showed that the use of plasma can effectively reduce the severity of patients' condition during hospital, but the total cost of treatment was higher than that of patients without plasma. In addition, the patients with basic diseases and severe poisoning at the time of admission have higher severity of illness in the hospital, and the application of antivenom serum can significantly reduce the recovery time of PT or APTT. **Conclusion:** Fresh frozen plasma can be used for the bite of Trimeresurus Stejneger with PT or APTT prolonging>1.5 times normal value. Plasma can reduce the severity of the patient's condition during hospitalization, shorten the recovery time of PT or APTT to a certain extent, but the hospitalization time of the patient is not significantly shortened, and the cost of treatment is relatively high.

Key words Trimeresurus Stejnegeri bite; fresh frozen plasma; clinical efficacy

毒蛇咬伤是热带及亚热带的常见病和多发病^[1-2]。调查显示,全球范围内每年的毒蛇咬伤病

例可达 42 万~250 万,其死亡率可达 3.8%,致残率超过了 72%^[3-5]。临床上针对毒蛇咬伤主要应用抗蛇毒血清治疗毒蛇咬伤,但致残率及死亡率仍居高不下^[4]。因此,需要更多的辅助疗法甚至替代疗法来完善对于毒蛇咬伤患者的救治。国外的部分文献建议,对于血循蛇毒中毒的患者可根据情况

^{*}基金项目:广东省医学科研基金(No:B2020135)

¹深圳市中医院急诊科(广东深圳,518033)

²广州中医药大学第四临床医学院

通信作者:曾仲意,E-mail:zeng-zhongyi@163.com

补充血液制品以防止出血,而我国现有的蛇伤指南尚未将血液治疗纳入到血循毒中毒患者的救治方案当中^[1,4,6]。本单位曾出现一批达到输注血浆指征而因血浆供应不足从而未予输血的患者,我们通过回顾性队列研究,将之与使用血浆的蛇伤患者进行对比,探究输注新鲜冷冻血浆在竹叶青蛇咬伤的救治当中所发挥的作用,以期能为竹叶青蛇咬伤的临床救治提供更丰富的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我们于 2020 年 11 月对本单位的 HIS 病历系统进行检索,收集到 2011 年 1 月 1 日 24 时—2018 年 1 月 1 日 24 时期间收治的 768 例竹叶青咬伤患者,进一步依照纳入和排除标准对病历信息进行筛选,依据有无使用血浆,将所有患者分为治疗组及对照组。

纳入标准:①病历诊断为“竹叶青咬伤”;②在院期间凝血功能达到输注血浆指征(PT 或 APTT > 正常值 1.5 倍)。排除标准:①入院前接受过抗蛇毒血清或血液制品等治疗;②既往有导致凝血功能障碍可能的基础疾病,如血液病、肝病、肿瘤等;③有严重基础病影响到病情评分及治疗费用估算;④就诊前 1 个月服用过抗凝药物;⑤病历记录欠缺本研究所需信息。

1.2 实验室检测

由本单位检验科进行检测,主要检测项目包括:血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶原国际标准化比率(INR)、D 二聚体(D-D)、肝功能、肾功能、心肌酶等。患者在院期间每天进行 1 次凝血功能检测,同时视病情变化不定期复查心肝肾功能等情况。

1.3 主要治疗方案

先用双氧水对伤口进行冲洗消毒,用利多卡因及地塞米松在伤口周围及其近心端进行封闭,并外敷院内制剂双黄蛇伤散(中药大黄、两面针、重楼等组成)。在抗血清供应充足的情况下,如有 1 处以上蛇毒中毒指征的患者,在皮试阴性后给予静脉输注抗蛇毒血清。达到输注血浆指征者,如血浆供应充足,则给予输注血浆。

1.4 疗效评价标准

由于竹叶青蛇伤患者病情严重程度大体呈现先加重后减轻的峰型趋势^[7-9],我们依据《2018 年中国蛇伤救治专家共识》^[1]中的“蛇咬伤严重程度评分表”对入组患者到院后每天病历中记录的症状体征及实验室检查结果进行综合评分,取评得的最高分(在院病情峰值)作为疗效评价指标之一,此外,收集患者的住院总时间、PT 或 APTT 的恢复时间、住院总费用作为另外的结局评价指标。“蛇咬伤严重程度评分表”依据各系统的严重程度进行记分:呼吸系统:0~3 分;心血管系统:0~3 分;局部创伤:0~4 分;消化系统:0~3 分;凝血情况:0~4 分;中枢神经系统:0~3 分。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 25.0 进行数据分析。计量资料先进行正态分布检验,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时组间比较采用独立样本 *t* 检验,方差不齐时组间比较采用独立样本 *t'* 检验;不符合正态分布的数据用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用数量(*n*)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Enter 法建立多元线性回归方程,由于统计软件需要,将二分类变量中“男性、有基础病、有用血清、有用血浆”赋值为 1,“女性、无基础病、无用血清、无用血浆”赋值为 0,先检测各观测值之间是否相互独立,以及自变量与因变量是否存在线性关系,再评估各自变量之间是否存在多重共线性,最后通过 R^2 值和调整后 R^2 值评估模型的拟合程度。以上所有检验均设置以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

经筛选后共得 316 例患者入组,其中治疗组 199 例,对照组 117 例,314 例到院时间在 24 h 以内,2 例在 48 h 以内。经正态检验后显示,本研究中所有计量资料均符合正态分布。如表 1 所示,2 组患者的年龄、性别、是否使用血清、是否有基础病(包括高血压、2 型糖尿病、冠心病、高脂血症、高尿酸血症、卒中、甲亢、病毒性肝炎、消化道慢性炎症、贫血等)、到院病情积分及咬伤后到院时间的组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 基线资料比较

比较项目	治疗组	对照组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	42.44±15.52	39.21±14.93	1.81	0.07
性别(男/女)	128/71	70/47	0.64	0.43
是否使用血清(是/否)	194/5	109/8	2.48	0.12
是否有基础病(是/否)	61/138	35/82	0.02	0.89
到院病情积分/分	2.42±1.03	2.61±1.07	-1.56	0.12
咬伤后到院时间/h	2.78±5.18	2.80±3.65	-0.03	0.98

2.2 疗效的单因素组间比较

如表2所示,两组患者的疗效比较中,住院时间的组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);病情积分峰值、治疗总费用及PT或APTT恢复时间的组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组的病情积分峰值明显低于对照组,总费用高于对照组,PT或APTT恢复时间短于对照组。

2.3 在院期间病情严重程度的多重线性回归分析

如表3所示,以病情积分峰值为因变量,以性别、年龄、是否有基础病、是否用血清、到院病情积分、是否用血浆、到院时间为自变量建立多元线性回归方程。各观测值之间相互独立,所有自变量与因变量之间存在线性关系,各自变量之间不存在多

重共线性。 R^2 值为0.15,调整后 R^2 值为0.13,模型拟合程度尚可。最终得到回归方程具有统计学意义($P<0.001$),方程为:病情积分峰值=3.29+0.46×到院病情积分-0.91×是否用血浆。

2.4 住院时间的多重线性回归

如表4所示,以住院时间为因变量,以性别、年龄、是否有基础病、是否用血清、到院病情积分、是否用血浆、到院时间为自变量建立多元线性回归方程。各观测值之间相互独立,所有自变量与因变量之间存在线性关系,各自变量之间不存在多重共线性。 R^2 值为0.03,调整后 R^2 值为0.01,模型拟合程度一般。最终得到回归方程无统计学意义($P>0.05$)。

表2 疗效的单因素组间比较

比较项目	治疗组	对照组	t/t'	P
病情积分峰值/分	3.80±1.84	4.77±1.81	-4.55	0.00
住院时间/d	7.66±3.08	7.07±2.51	1.76	0.08
总费用/元	9638.09±4288.95	4827.04±3669.48	=10.56	0.00
PT或APTT恢复时间/d	4.17±1.49	4.55±1.34	-2.31	0.02

表3 在院期间病情严重程度的多重线性回归

变量	未标准化系数 B	标准误	标准化系数 Beta	t	P	B的95%置信区间	
						下限	上限
常量	3.29	0.42		7.90	0.00	2.47	4.11
性别	-0.26	0.21	-0.07	-1.28	0.20	-0.67	0.14
年龄	0.01	0.01	0.07	1.21	0.23	-0.01	0.02
基础病	0.44	0.22	0.11	2.00	0.04	0.01	0.88
是否用血清	-0.22	0.51	-0.02	-0.42	0.67	-1.21	0.78
到院病情积分	0.46	0.10	0.26	4.87	0.00	0.28	0.65
是否用血浆	-0.91	0.21	-0.23	-4.37	0.00	-1.32	-0.50
到院时间	-0.00	0.02	-0.00	-0.06	0.95	-0.04	0.04

表4 住院时间的多重线性回归

变量	未标准化系数 B	标准误	标准化系数 Beta	t	P	B的95%置信区间	
						下限	上限
常量	8.09	0.68		11.84	0.00	6.75	9.44
性别	-0.53	0.34	-0.09	-1.57	0.12	-1.19	0.14
年龄	-0.01	0.01	-0.05	-0.93	0.35	-0.03	0.01
基础病	-0.10	0.36	-0.02	-0.27	0.79	-0.82	0.62
是否用血清	-0.68	0.83	-0.05	-0.81	0.42	-2.32	0.96
到院病情积分	-0.07	0.16	-0.03	-0.47	0.64	-0.38	0.24
是否用血浆	0.60	0.34	0.10	1.77	0.08	-0.07	1.28
到院时间	-0.01	0.04	-0.02	-0.39	0.70	-0.08	0.06

2.5 治疗总费用的多重线性回归

如表5所示,以治疗总费用为因变量,以性别、年龄、是否有基础病、是否用血清、到院病情积分、是否用血浆、到院时间为自变量建立多元线性回归

方程。各观测值之间相互独立,所有自变量与因变量之间存在线性关系,各自变量之间不存在多重共线性。 R^2 值为0.27,调整后 R^2 值为0.25,模型拟合程度尚可。最终得到回归方程具有统计学意义

($P < 0.001$), 方程为: 住院总费用 = 3787.69 + 4686.66 × 是否用血浆。

2.6 PT 或 APTT 恢复时间的多重线性回归

如表 6 所示, 以 PT 或 APTT 恢复时间为因变量, 以性别、年龄、是否有基础病、是否用血清、到院病情积分、是否用血浆、到院时间为自变量建立多

元线性回归方程。各观测值之间相互独立, 所有自变量与因变量之间存在线性关系, 各自变量之间不存在多重共线性。 R^2 值为 0.11, 调整后 R^2 值为 0.09, 模型拟合程度尚可。最终得到回归方程具有统计学意义($P < 0.001$), 方程为: PT 或 APTT 恢复时间 = 4.78 + 2.12 × 是否用血清。

表 5 治疗总费用的多重线性回归

变量	未标准化系数 B	标准误	标准化系数 Beta	t	P	B 的 95% 置信区间	
						下限	上限
常量	3787.69	960.08		3.95	0.00	1898.55	5676.83
性别	300.36	474.36	0.03	0.63	0.53	-633.03	1233.75
年龄	13.31	15.49	0.04	0.86	0.39	-17.17	43.79
基础病	964.83	511.71	0.10	1.89	0.06	-42.06	1971.71
是否用血清	-1710.28	1169.60	-0.07	-1.46	0.15	-4011.70	591.15
到院病情积分	69.78	220.04	0.02	0.32	0.75	-363.20	502.76
是否用血浆	4686.66	480.55	0.48	9.75	0.00	3741.08	5632.23
到院时间	-5.65	50.19	-0.01	-0.11	0.91	-104.40	93.10

表 6 PT 或 APTT 恢复时间的多重线性回归

变量	未标准化系数 B	标准误	标准化系数 Beta	t	P	B 的 95% 置信区间	
						下限	上限
常量	4.78	0.33		14.61	0.00	4.14	5.42
性别	-0.02	0.16	-0.01	-0.15	0.88	-0.34	0.29
年龄	-0.01	0.01	-0.09	-1.65	0.10	-0.02	0.00
基础病	0.09	0.17	0.03	0.53	0.60	-0.25	0.44
是否用血清	2.12	0.40	0.29	5.33	0.00	1.34	2.91
到院病情积分	-0.01	0.08	-0.01	-0.10	0.92	-0.16	0.14
是否用血浆	-0.26	0.16	-0.09	-1.57	0.12	-0.58	0.07
到院时间	-0.01	0.02	-0.03	-0.60	0.55	-0.04	0.02

3 讨论

我国现存的竹叶青蛇主要有 8 个种类, 其中深圳市及其周边地区主要以福建竹叶青蛇、白唇竹叶青蛇及乡城竹叶青蛇为主^[10-14]。竹叶青蛇蛇毒是以血循毒为主的混合毒液, 毒液中现已分离出的主要成分包括金属蛋白酶类(43.1%), 磷脂酶 A2(24.5%), 蛇毒丝氨酸蛋白酶类(11%) 以及其余尚未分离阐明的成分^[15-16]。毒液中起到致凝血纤溶系统失衡的主要有磷脂酶 A2、凝血酶样酶、血小板抑制物去整合素、纤维蛋白凝固酶、纤维蛋白溶解酶、蛋白水解酶等^[17-18]。毒液起到的凝血功能破坏机制主要分为纤维蛋白(原)消耗、凝血因子消耗以及血小板抑制 3 个方面。纤维蛋白(原)消耗主要由于凝血酶样酶通过解离纤维蛋白原的 A、B 肽链而激活纤维蛋白原, 使之降解为“脱肽链纤维蛋白”, 继而激活人体内的纤溶酶原激活物而进一步转化纤溶酶原为纤溶酶, 起到自身性纤维蛋白(原)的溶解^[19]。此外, 蛇毒中本身含有的纤溶酶原激活物、纤维蛋白溶解酶等也可参与纤溶过程, 加速

纤溶进程, 起到外源性的纤维蛋白(原)溶解^[20]。蛋白水解酶、蛋白酶、胶原酶等可直接对血管组织等造成破坏, 从而暴露组织因子以及胶原物质, 启动内源性及外源性的凝血途径, 最终消耗大量的凝血因子^[9,21]。磷脂酶 A2、血小板抑制物去整合素及 5-, 核苷酸酶等通过阻断 ADP、胶原蛋白、低浓度凝血酶和 Ionophor (A-23187) 等起到抑制血小板聚集的作用^[18]。除独立作用外, 纤维蛋白(原)的消耗与凝血因子的消耗尚存在一定的相互关联, 如内外源性凝血途径的启动(凝血因子消耗)最终导致自身凝血酶的激活, 从而引起纤维蛋白原的消耗, 引起凝血纤溶的联级反应; 而纤溶酶本身就具有对 FII、FV、FVIII、FX 等凝血因子起到降解的作用, 可引起或加速凝血因子的消耗^[22]。为了打破纤维蛋白(原)消耗与凝血因子消耗关联的恶性循环, 临床上我们对达到输注血浆指征的患者给予输注新鲜冷冻血浆, 以期通过增加凝血因子及间接降低纤溶亢进的方式来降低竹叶青蛇毒中毒患者的出血情况。

本研究通过单因素分析及多重线性回归的方式探究新鲜冷冻血浆对于达到输注血浆指征的竹叶青蛇伤患者的治疗效果。结果显示,在单因素分析及多重线性回归分析中均表明输注血浆对于蛇伤患者在院期间的病情峰值有显著的缓解作用,且由于病情综合评分除了对凝血功能的评估外,尚涉及各脏器功能情况以及局部和全身的中毒情况,由此可推测血浆对于由竹叶青蛇毒引起的局部及全身中毒症状甚至脏器损伤情况也有一定的改善作用,但具体哪些系统损伤获益较显著,仍需要进一步的研究去探讨。此外,单因素及多因素分析均显示,应用血浆明显增加了患者的医疗费用,因此临床上应结合患者的综合情况进行选择治疗。

单因素分析显示血浆可有效缩短患者的PT或APTT的恢复时间,而多重线性回归未展现出血浆对于PT或APTT恢复时间的缩短。PT是指在血浆中加入组织因子或组织凝血活酶和 Ca^{2+} 启动外源性凝血系统后,血浆凝固所需的时间,主要用来评估外源性凝血功能,并在一定程度上反应纤维蛋白原的含量^[23]。APTT是在血浆中加入XII因子活化剂、 Ca^{2+} 、磷脂启动血浆内源性凝血途径后,血浆凝固所需的时间,主要用来评估内源性凝血功能,也可间接反应纤维蛋白原的含量^[23]。多重线性回归是在校正了混杂因素后得出的结果,其未显示出血浆对PT或APTT恢复时间的缩短作用,可能由于该作用尚不十分显著,在综合了其他影响因素后未显示出统计学差异。

研究表明,既往有基础病以及到院时中毒情况较重的患者,其在院期间病情会相对较重。抗蛇毒血清有显著缩短PT或APTT恢复时间的作用,但在降低患者病情峰值和缩短住院时间上的获益不明显,因此,应用抗蛇毒血清治疗竹叶青蛇伤患者是否必不可少,尚需进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李天星, 蔡婷婷, 张哲. 广东省阳江市近5年毒蛇咬伤流行病学分析[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(9): 727-730.
- [3] Warrell DA. Snake bite[J]. Lancet, 2010, 375(9708): 77-88.
- [4] Warrell DA. Guidelines for the management of snakebites[J]. World Health Organization, 2010.
- [5] Lancet T. Snake-bite envenoming: a priority neglected tropical disease[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 2.
- [6] Holla SK, Rao HA, Shenoy D, et al. The role of fresh frozen plasma in reducing the volume of anti-snake venom in snakebite envenomation [J]. Trop Doct, 2018, 48(2): 89-93.
- [7] 梁子敬, 李平. 竹叶青蛇伤血液变化特点及处理[J]. 蛇志, 2005, 17(1): 1-3.
- [8] 曹赞锋, 梁子敬, 陈丽娜, 等. 竹叶青蛇咬伤血液学指标动态变化的研究[J]. 中国急救医学, 2014, 34(11): 1003-1005.
- [9] 刘林华, 曾林生, 吴鑫钟, 等. 基于真实世界回顾性分析竹叶青蛇咬伤患者中西医结合干预下凝血因子的变化规律[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(4): 636-640.
- [10] 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.
- [11] Schmidt KP. New reptiles and a new salamander from China[J]. New York: American Museum of Natural History, 1925.
- [12] Schmidt KP. New Chinese amphibians and reptiles [J]. American Museum Novitates, 1925, 175: 1-3.
- [13] Chen Z, Zhang L, Shi J, et al. A new species of the genus Trimeresurus from Southwest China (Squamata: Viperidae) [J]. Asian Herpetological Research, 2019, 10(1): 13-25.
- [14] 蓝海, 陈远聪. 中国毒蛇与蛇伤救治[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 102-104.
- [15] 黄培颖, 曾仲意, 刘强, 等. 竹叶青蛇咬伤的流行病学调查及院前影响因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(5): 393-396, 401.
- [16] Villalta M, Pla D, Yang SL, et al. Snake venomomics and antivenomics of Protobothrops mucrosquamatus and Viridovipera stejnegeri from Taiwan; keys to understand the variable immune response in horses [J]. J Proteomics, 2012, 75(18): 5628-5645.
- [17] Zeng X, Hu J, Liang X, et al. Acute cerebral infarction following a Trimeresurus stejnegeri snakebite: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(23): e15684.
- [18] 邓疆渝, 和七一, 文浩平, 等. 竹叶青属毒蛇的毒素研究进展[J]. 生物学杂志, 2011, 28(2): 83-86+97.
- [19] 刘艳坡, 孔毅, 李谦. 蛇毒类凝血酶的研究进展[J]. 药物生物技术, 2017, 24(4): 353-358.
- [20] 李玉娜, 许云禄. 蛇毒中的抗血栓物质[J]. 海峡药学, 2006, 18(3): 14-16.
- [21] Chiang LC, Tsai WJ, Liu PY, et al. Envenomation by Trimeresurus stejnegeri stejnegeri: clinical manifestations, treatment and associated factors for wound necrosis [J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2020, 26: e20200043.
- [22] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 205-207.
- [23] 万学红, 卢雪峰. 诊断学(第九版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 95-97.

(收稿日期: 2021-02-27)