

LMWHS早期抗凝辅助常规治疗对竹叶青蛇咬伤患者预后恢复以及肝肾功能的影响

杨丰

[摘要] 目的 探究低分子肝素钠(LMWHS)早期抗凝辅助常规治疗对竹叶青蛇咬伤(TSB)患者预后恢复以及肝肾功能的影响。方法 选取91例TSB患者,按随机数字表法分为观察组($n=46$)和对照组($n=45$),观察组予以LMWHS早期抗凝辅助常规治疗,对照组予以常规治疗。比较两组治疗后的预后恢复、肝肾功能、炎症因子及并发症发生情况。结果 治疗后,观察组患者的病情严重程度评分低于对照组,且生存质量评分高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.15、-3.49, P 均 <0.05);观察组患者的血肌酐(Scr)、丙氨酸转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)及谷草转氨酶(AST)水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.87、2.12、2.60、2.71, P 均 <0.05);观察组患者的C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及白细胞计数(WBC)水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.19、2.94、2.20, P 均 <0.05);观察组患者的并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.58$, $P<0.05$)。结论 应用LMWHS早期抗凝辅助常规治疗可有效改善TSB患者的预后恢复状况,降低肝肾功能与炎症因子水平,降低并发症发生率,安全性更高。

[关键词] 预后恢复; 肝肾功能; 低分子肝素钠; 竹叶青蛇咬伤

Effects of LMWHS early anticoagulation-assisted conventional treatment on the prognosis and recovery as well as liver and kidney functions of patients with trimersurus stejnegeri bite YANG Feng. Department of Emergency, Wuyi County First People's Hospital, Wuyi 321200, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effects of low molecular weight heparin sodium (LMWHS) early anticoagulation-assisted conventional treatment on the prognosis and recovery as well as liver and kidney functions of patients with trimersurus stejnegeri bite (TSB). **Methods** A total of 91 patients with TSB were selected and divided into the observation group ($n=46$) and the control group ($n=45$) according to the random number table method. The observation group was given early anticoagulation adjuvant conventional treatment with LMWHS, and the control group was given conventional treatment. The prognosis and recovery, liver and kidney functions, inflammatory factors and the occurrence of complications after treatment were compared between the two groups. **Results** After the treatment, the disease severity score of the patients in the observation group was lower than that in the control group, and the quality of life score was higher than that in the control group, and differences were statistically significant ($t=2.15, -3.49, P<0.05$). The levels of serum creatinine (Scr), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), and aspartate aminotransferase (AST) in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=2.87, 2.12, 2.60, 2.71, P<0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and white blood cell count (WBC) in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=2.19, 2.94, 2.20, P<0.05$). The incidence of complications in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.58, P<0.05$). **Conclusion** The application of early anticoagulation with LMWHS can effectively improve the prognosis and recovery of patients with TSB, reduce liver and kidney functions and the levels of inflammatory factors, decrease the incidence of complications, and has higher safety.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.006.012

作者单位: 321200 浙江金华, 武义县第一人民医院
急诊科

[Key words] prognosis and recovery; liver and kidney function; low molecular weight heparin sodium; trimersurus stejnegeri bite

竹叶青蛇蛇毒中包含多种多肽类物质及蛋白质,经蛇管牙从咬伤部位侵入人体后对机体凝血功能产生影响,短时间内多器官功能迅速出现不同程度受损,若未得到及时救治可能导致患者肢体功能障碍,严重者可能会危及生命^[1]。目前临床针对毒蛇咬伤的主要治疗手段为针对性的抗蛇毒血清,然而我国未进口专门的抗毒蛇血清^[2]。而低分子肝素钠(low molecular weight heparin sodium, LMWHS)作为一种肝素低分子衍生物,主要通过肝素分离获得糖胺聚糖,抑制凝血酶与凝血活性因子,可达到抗凝血血栓的作用^[3]。但目前该药物辅助治疗竹叶青蛇咬伤(trimeresurus stejnegeri bite, TSB)患者的报道较为有限。基于此,本次研究分析LMWHS早期抗凝辅助常规治疗对TSB患者的影响,旨在为临床治疗TSB提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年6月至2024年6月武

义县第一人民医院收治的91例TSB患者,纳入标准包括:①符合《2018年中国蛇伤救治专家共识》^[4]中TSB的诊断标准,局部伤口符合蛇咬伤特征(两个压牙痕,大小约0.3~0.8 cm);②依从性良好且患者临床资料完整;③无严重原发性疾病(造血系统、心、肝、脑血管及肾等);④可进行周期性治疗;⑤未合并凝血功能障碍或血液系统疾病且未服用影响凝血功能药物。排除标准包括:①存在本次研究药物过敏史;②处于妊娠期或哺乳期;③有其他毒蛇咬伤史;④伴随认知功能障碍;⑤属于重度蛇咬伤(蛇咬伤严重程度评分量表评分>8分);⑥存在严重泌尿、呼吸、腹腔及消化道等系统感染。本次研究经医院伦理委员会批准通过,所有患者及家属均签署知情书。按照随机数字表法分为观察组($n=46$)和对照组($n=45$)。两组一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	平均年龄/岁	平均病程/h	临床症状/例(%)		
					肿胀、疼痛	发热	其他
观察组	46	21/25	27.64±5.63	12.16±7.49	15(32.61)	20(43.48)	11(23.91)
对照组	45	25/20	27.51±4.29	12.37±6.51	12(26.67)	19(42.22)	14(31.11)

1.2 方法 对照组给予常规治疗,给予0.9%氯化钠注射液及过氧化氢溶液反复冲洗消毒伤口,围绕伤口切开,并对出现呼吸障碍的患者给予机械通气治疗。对患者进行皮肤过敏试验,结果呈阴性后给予抗蛇毒血清干预,将抗蛇毒血清(由上海赛伦生物技术股份有限公司生产)20 mL与0.9%氯化钠注射液500 mL混合后以200 mL/min的速度静脉滴注2 h。观察组在对照组基础上联合应用LMWHS(由意大利阿尔法韦士曼制药公司生产)6 000 IU皮下注射,每日2次,两组均连续治疗1周。

1.3 观察指标

1.3.1 预后恢复 采用蛇咬伤严重程度评分表^[5]对患者治疗前后的病情严重程度进行评估,该量表分为呼吸系统、心血管系统、消化系统、中枢神经系统、凝血情况、局部创伤六大维度,前四大维度按0~3分计分,后两大维度按0~4分计分;采用世界卫生组织生活质量简表^[6]评估患者治疗前后的生存质量,该量表共26项条目,可分为物理健康、心理状态、社会关系、环境四大维度,每项条目按照1~5分计分,各维度原始分数转换为0~100分后取平均值,总分范围为0~100分。病情严重程度评分越

低,生存质量评分越高表示患者预后恢复更好。

1.3.2 肝肾功能 采用全自动生化分析仪以转速3 200 r/min,离心20 min,吸取上层血清,检测两组治疗前后的血肌酐(serum creatinine, Scr)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平。

1.3.3 炎症因子 应用全自动生化检测仪器以转速3 000 r/min,离心20 min,吸取上层血清。检测两组治疗前后的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)水平。

1.3.4 并发症 比较两组并发症发生情况,包括出血、局部组织坏死及感染等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后的预后恢复状况比较见表2

表2 两组治疗前后的预后恢复状况比较/分

组别		病情严重程度评分	生存质量评分
观察组	治疗前	4.76±1.14	51.24±6.11
	治疗后	3.57±0.81*	65.48±4.26*
对照组	治疗前	4.61±1.02	52.19±6.34
	治疗后	3.97±0.96	62.32±4.36

注: *:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,治疗前,两组病情严重程度及生存质量评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.66、0.73, P 均 >0.05)。治疗后,观察组病情严重程度评分低于对照组,且生存质量评分高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.15、-3.49, P 均 <0.05)。

2.2 两组治疗前后的肝肾功能指标比较见表3

表3 两组治疗前后的肝肾功能指标比较

组别	Scr/ $\mu\text{mol/L}$	ALT/U/L	BUN/ $\mu\text{mol/L}$	AST/U/L	
观察组	治疗前	46.67±5.21	51.43±5.37	54.16±5.69	62.14±6.47
	治疗后	36.49±4.19*	43.19±4.52*	41.59±4.69*	49.51±5.06*
对照组	治疗前	46.51±5.64	51.62±5.63	54.49±5.91	62.31±6.35
	治疗后	39.14±4.61	45.31±5.01	44.21±4.92	52.63±5.91

注: *:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,治疗前,两组Scr、ALT、BUN及AST水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.14、0.17、0.44、0.13, P 均 >0.05)。治疗后,观察组Scr、ALT、BUN及AST水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.87、2.12、2.60、2.71, P 均 <0.05)。

2.3 两组治疗前后的炎症因子水平比较见表4

表4 两组治疗前后的炎症因子水平比较

组别		CRP/mg/dL	PCT/ng/mL	WBC/ $\times 10^9/L$
观察组	治疗前	57.12±6.14	54.69±5.67	61.32±6.49
	治疗后	47.34±4.91*	42.81±4.95*	52.63±5.62*
对照组	治疗前	57.63±6.37	54.81±5.53	61.97±6.72
	治疗后	49.69±5.31	45.93±5.16	55.29±5.91

注: *:与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,治疗前,两组CRP、PCT及WBC水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.39、0.10、0.47, P 均 >0.05)。治疗后,观察组CRP、PCT及WBC水平均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.19、2.94、2.20, P 均 <0.05)。

2.4 两组并发症发生情况比较见表5

表5 两组并发症发生情况比较/例(%)

组别	n	出血	感染	局部组织坏死	并发症发生率
观察组	46	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	3(6.52)*
对照组	45	2(4.44)	5(11.11)	3(6.67)	10(22.22)

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表5可见,观察组患者的并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.58$, $P < 0.05$)。

3 讨论

TSB所产生的毒素为血循毒,患者被其咬伤后疼痛感较强,伤口处烧灼感明显伴随局部水肿及瘀斑,病情发展迅速,严重者甚至可能导致中毒性休克或死亡^[7]。现阶段,注射抗蛇毒血清是临床治疗毒蛇咬伤的主要手段,早期应用抗蛇毒血清干预可缓解毒性蔓延^[8]。但临床抗蛇毒血清品种较少且不良反应较多,治疗局限性大,LMWHS作为一种降低因子和血酶活性的抗凝血剂,其产生抗凝作用主要手段为抗凝血酶。本次研究结果显示,治疗后观察组CRP、PCT及WBC炎症因子水平均明显低于对照组(P 均 <0.05),表明LMWHS早期抗凝辅助常规治疗可明显改善TSB患者的炎症因子水平,这与杜梦楠等^[9]研究结果一致。LMWHS可借助于抑制炎症因子及黏附分子以阻碍炎症介质合成进而促进机体血液循环,其主要借助抗凝及抗血栓的机制,以缓解患者机体内外及动静脉循环中血液凝固现象,达到溶栓功效进而恢复供血。部分学者研究表明,炎症反应程度为TSB病情进展的重要机制,LMWHS可有效抑制中性粒细胞趋化及白细胞黏附程度以减少炎症介质的释放进而达到抗炎的效果^[10]。本次研究结果显示,治疗后观察组病情严重程度评分低于对照组,且生存质量评分高于对照组(P 均 <0.05),表明LMWHS早期抗凝辅助常规治疗可及时干预TSB患者的血管凝血指标,缩小蛇毒扩散范围。LMWHS具有抗凝抗血栓的功效,其在临床干预过程中,经皮下给药作用迅速可减轻凝血系统过度激活对内皮细胞的刺激,保护血管内皮细胞功能,因此生存质量更高。

本次研究结果还发现,治疗后观察组Scr、ALT、BUN及AST水平均低于对照组,且并发症发生率低于对照组(P 均 <0.05),表明LMWHS早期抗凝辅助常规治疗可改善TSB患者的肝肾功能且降低并发症

发生率,安全性更高。多数研究表明,及时干预TSB患者出血情况后,可减少机体内凝血情况,降低肾功能的受损程度进而改善肝肾功能指标^[12]。本次研究认为,LMWHS可有效调节多种凝血因子的生理活性,改善肝脏微循环及机体凝血功能,减少肝内微小血栓形成,提高肝脏代谢和合成功能,保护血管内皮功能减轻肝功能损害程度。部分学者研究发现,应用LMWHS通过增加肾脏血流量以促进代谢产物排出,还可减轻凝血系统过度激活对内皮细胞的刺激,减少机体蛋白流失进而改善肾脏功能^[13]。LMWHS还可及时干预由血循环毒素范围扩散所致的凝血现象,促进凝血因子修复与毒素排出,进一步降低局部组织坏死及并发症发生率进而促进患者凝血功能及肝肾功能的恢复^[14]。

综上所述,LMWHS早期抗凝辅助常规治疗TSB患者明显改善其预后恢复状况,促进肝肾功能恢复,减少并发症发生情况,用药安全性高。本次研究仍存在不足之处,因本次研究为小样本、单中心的研究设计,且虽对患者并发症发生情况进行调查,但患者个体身体素质各不相同,对药物的耐受性具有一定差异,无法完全排除潜在的混杂因素和信息偏倚。在未来研究中,通过扩大样本范围及设计多中心研究,关注LMWHS的适应证并在用药期间加强对患者的血液检测以弥补本次研究的局限性。

参考文献

- 任丽,武梦骅.剖宫产术后使用低分子肝素钠预防血栓形成的护理研究[J].实用临床医药杂志,2024,28(16):121-124.
- 郑志鹏,郁毅刚,吴燕生,等.应用低分子肝素钠治疗重型和危重型竹叶青蛇咬伤的真实世界研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(5):601-604.
- 温风云,宋秀云,邓翠艳,等.阿司匹林联合低分子肝素钠治疗复发性流产血栓前状态疗效及对凝血功能、激素水平及子宫血流动力学的影响[J].中国妇产科临床杂志,2024,25(3):259-261.
- 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].中国急救医学,2018,38(12):1026-1034.
- 张聪聪,曾仲意,黄培颖.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[J].临床急诊杂志,2021,22(6):395-399.
- 刘怡均,林向英,张燕.中文版世界卫生组织生存质量测量表简表用于终末期肾病的信效度验证[J].首都医科大学学报,2021,42(4):635-641.
- 赖泉龙,李奕鑫,黄国亮,等.低分子肝素钠早期抗凝辅助治疗在重型和危重型竹叶青蛇咬伤患者中的应用[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(12):1652-1655.
- 任金平,袁丞达,应航宇.郭氏清热解毒方对竹叶青蛇咬伤患者肢体肿胀及凝血功能的影响[J].中国中医药科技,2023,30(3):496-498.
- 杜梦楠,张莹,易丹,等.消岩颗粒联合低分子肝素钠改善气虚血瘀型晚期非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床观察[J].天津中医药,2021,38(8):1004-1008.
- 罗毅,张剑锋,翟崇宇,等.覆盖式负压封闭引流技术运用于广西竹叶青属毒蛇咬伤的临床研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(10):1241-1246.
- 崔思奇,石隆珂,赵立雯,等.竹叶青蛇咬伤中毒治愈一例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2021,39(11):866-868.
- 王育怀,唐从耀,曾量波,等.十味蛇伤清毒丸治疗竹叶青蛇咬伤的疗效观察[J].中国中医急症,2022,31(10):1766-1769.
- 刘林华,曾林生,刘磊,等.八风八邪放血疗法对竹叶青蛇咬伤凝血功能的影响[J].中国中医急症,2020,29(5):870-872.
- 黄国亮,陈冰冰,陈黎明,等.一次性覆盖式负压引流敷料在竹叶青属毒蛇咬伤救治中的临床研究[J].中国医学装备,2022,19(6):109-113.

(收稿日期 2024-10-17)

(本文编辑 高金莲)