

• 论 著 •

# 竹叶青咬伤患者综合治疗下凝血因子动态变化的真实世界研究\*

卓振权<sup>1</sup>, 李奕鑫<sup>1</sup>, 张晓萍<sup>1</sup>, 罗毅<sup>2△</sup>

1. 联勤保障部队第 910 医院急诊科, 福建泉州 362000; 2. 柳州市中医院急诊科, 广西柳州 545001

**摘要:**目的 基于真实世界研究分析竹叶青咬伤患者综合治疗下凝血因子的动态变化。方法 选取 2019 年 5 月至 2021 年 8 月于联勤保障部队第 910 医院就诊的 53 例竹叶青咬伤患者为研究对象, 检测患者在竹叶青咬伤后第 1、3、5 天内源性凝血因子(FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ)和外源性凝血因子(FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ)及 D-二聚体水平。结果 FⅧ、FⅨ和 FⅪ水平均表现为第 3 天达到高峰、第 5 天回落的趋势; FⅧ水平在第 1、3、5 天升高的比例分别为 62.26%、71.70%、56.60%; FⅨ水平在第 1、3、5 天升高的比例分别为 35.85%、58.49%、49.06%; FⅪ水平在第 1、3、5 天升高的比例分别为 20.75%、30.19%、24.53%; D-二聚体水平在第 1、3、5 天升高的比例分别为 77.36%、96.23%、92.45%; FⅫ、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ水平在各时间点均无明显变化。结论 竹叶青咬伤后可导致促凝系统活跃, 部分患者内源性凝血因子水平升高, 而对外源性凝血途径影响较小; 患者纤溶亢进、D-二聚体水平升高对早期诊断敏感性较高。

**关键词:** 竹叶青; 综合治疗; 凝血因子; 动态变化; 真实世界研究

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.012 **中图法分类号:**R646

**文章编号:**1673-4130(2023)11-1340-04 **文献标志码:**A

## Real world study on dynamic changes of coagulation factors in patients with bamboo leaf green bite under comprehensive treatment\*

ZHUO Zhenquan<sup>1</sup>, LI Yixin<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoping<sup>1</sup>, LUO Yi<sup>2△</sup>

1. Department of Emergency, 910th Hospital of Joint Logistics Support Force, Quanzhou, Fujian 362000, China; 2. Department of Emergency, Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou, Guangxi 545001, China

**Abstract: Objective** To analyze the dynamic changes of blood coagulation factors in patients with bamboo leaf green bite under comprehensive treatment based on real world study. **Methods** A total of 53 patients with snakebite admitted to the 910th Hospital of Joint Logistics Support Force from May 2019 to August 2021 were selected as the research subjects. The levels of endogenous coagulation factors (FⅧ, FⅨ, FⅪ, FⅫ), exogenous coagulation factors (FⅡ, FⅤ, FⅦ, FⅩ) and D-dimer were detected on the 1st, 3rd and 5th day after bamboo leaf green bite. **Results** The levels of FⅧ, FⅨ and FⅪ reached the peak on the 3rd day and then decreased on the 5th day. The proportion of increased FⅧ levels on day 1, 3 and 5 were 62.26%, 71.70% and 56.60%, respectively. The proportion of increased FⅨ levels on day 1, 3 and 5 were 35.85%, 58.49% and 49.06%, respectively. The proportion of increased FⅪ levels on day 1, 3, and 5 were 20.75%, 30.19%, and 24.53%, respectively. D-dimer levels increased in 77.36%, 96.23%, and 92.45% of the patients on the 1st, 3rd, and 5th day, respectively. There was no significant change in FⅫ, FⅡ, FⅤ, FⅦ and FⅩ levels at each time point. **Conclusion** The procoagulant system is active after the bite of bamboo leaf green, and the levels of endogenous coagulation factors are increased in some patients, but the effect on exogenous coagulation pathway is small. Patients with hyperfibrinolysis and elevated D-dimer levels have high sensitivity for early diagnosis.

**Key words:** bamboo leaf green; comprehensive treatment; coagulation factors; dynamic change; real world research

全球每年约发生 540 万例蛇咬伤, 死亡近 13.8 万例, 导致相关后遗症或残疾 40 万例<sup>[1]</sup>。我国蛇类超过 200 种, 剧毒蛇有 10 种, 而竹叶青是十大毒蛇之

一, 广泛分布于福建、云南、台湾等地区。竹叶青属于管牙类毒蛇, 其毒液成分以血液毒素为主, 有研究表明, 竹叶青蛇毒可导致凝血功能障碍和纤溶亢进, 被

\* 基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委青年基金项目(Z20200021)。

作者简介: 卓振权, 男, 主治医师, 主要从事急诊急救和中毒相关研究。 △ 通信作者, E-mail: jzkloyi\_ldry@163.com。

咬伤的患者主要表现为伤口流血不止、周围瘀点瘀斑、局部明显肿胀,严重时可出现恶心、胸闷、咯血、便血、颅内出血、弥散性血管内凝血(DIC)等全身症状<sup>[2-3]</sup>。真实世界研究是一种集中研究有效结果指标的方法,通过选择有代表性的研究病例,基于真实病情和意愿进行非随机选择的治疗,挖掘数据并进行分析,从而为临床决策提供参考<sup>[4]</sup>。目前,临床上关于竹叶青咬伤后凝血因子动态变化的研究较少。因此,本研究采用真实世界研究方法,对竹叶青咬伤患者综合治疗下凝血因子的动态变化进行研究,分析竹叶青的毒理机制及对凝血功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 5 月至 2021 年 8 月于联勤保障部队第 910 医院就诊的 53 例竹叶青咬伤患者为研究对象,其中男 34 例,女 19 例;年龄 11~71 岁,平均(40.65±12.28)岁;就诊时间 1~17 h,平均(7.34±2.07)h。纳入标准:(1)患者明确被蛇咬伤;(2)通过给蛇拍照或将蛇带到医院由医护人员确认,或由患者辨认蛇的图片,确认咬伤患者的蛇种类为竹叶青;(3)伤口见明显的毒牙咬伤痕迹;(4)入院前未实施蛇咬伤治疗。排除标准:(1)虽被毒蛇咬伤,但无法明确蛇的种类;(2)就诊时间>1 d 或住院时间<5 d;(3)合并血液系统疾病或器官严重功能障碍;(4)近期接受抗血小板或抗凝药物治疗;(5)临床资料不全。

**1.2 方法** 解除伤口部位的包扎物品,以生理盐水、过氧化氢溶液、碘伏冲洗,并对咬伤部位消毒,伤口明显肿痛的患者采用硫酸镁外敷。在患者咬伤部位及上一关节采用地塞米松 5 mg、利多卡因 0.1 g 行封闭治疗,皮试后肌内注射破伤风抗毒素 1 500 IU,口服季德胜蛇药片(首次 20 片,之后每间隔 6 h 口服 10 片)和氯化钾缓释片(每次 1 g,每天 2 次)。建立静脉通道,静脉滴注抗蝮蛇毒血清 1 支 6 000 U,静脉滴注头孢类或大环内酯类等抗菌药物、地塞米松(10 mg/d)、吠塞米(20 mg/d)行抗感染、抗炎和利尿治疗,对于局部肿胀明显的患者静脉滴注甘露醇(125~250 mL)脱水消肿。

**1.3 观察指标** 采用北京思塔高诊断产品贸易有限责任公司生产的全套凝血因子和 D-二聚体检测试剂盒,检测患者在蛇咬伤后第 1、3、5 天内源性凝血因子(FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ)和外源性凝血因子(FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ)及 D-二聚体的水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 GraphPad Prism 7.0 绘制图表。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床资料分析** 53 例竹叶青咬伤患者经综合治

疗后全部治愈出院,住院时间 5~9 d,平均(6.70±1.32)d。患者被咬伤部位均在四肢,伴出血、疼痛、淤青、肿胀,均在治疗后第 1~3 天症状明显减轻。6 例(11.32%)患者发生一过性丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高,3 例(5.66%)患者发生轻度低钾血症,21 例(39.62%)患者发生一过性肌酸激酶(CK)水平升高,4 例(7.55%)患者发生一过性血肌酐(CREA)水平升高。共有 30 例(56.60%)患者发生凝血指标异常,表现为凝血酶原时间(PT)延长、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长和纤维蛋白原(FIB)水平降低。

**2.2 内源性凝血因子动态变化** 竹叶青咬伤后第 1 天,FⅧ水平明显升高且高于正常范围,FⅨ、FⅪ水平接近正常范围上限;除 FⅫ外,FⅧ、FⅨ和 FⅪ水平均表现为第 3 天达到高峰、第 5 天回落的趋势,见表 1、图 1。FⅧ在第 1、3、5 天水平升高比例分别为 62.26%、71.70%、56.60%,FⅨ在第 1、3、5 天水平升高比例分别为 35.85%、58.49%、49.06%,FⅪ在第 1、3、5 天水平升高比例分别为 20.75%、30.19%、24.53%,FⅫ水平在各时间点均在正常范围内,见表 2。

表 1 内源性凝血因子动态变化( $\bar{x} \pm s, \%$ ,  $n=53$ )

项目	FⅧ	FⅨ	FⅪ	FⅫ
第 1 天	212.04±104.17	141.66±39.78	123.34±35.76	69.83±22.94
第 3 天	225.18±101.73	168.43±31.09	136.85±38.54	72.70±23.18
第 5 天	174.61±66.48	153.55±30.82	125.40±33.27	66.03±21.42

注:内源性凝血因子正常参考值均为 60%~150%。

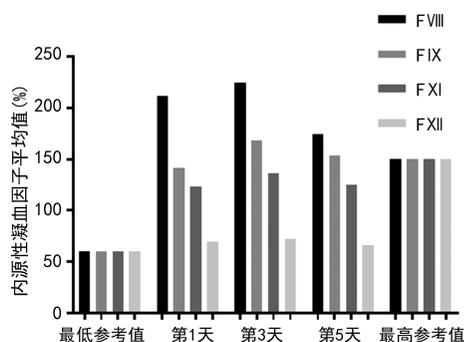


表 2 内源性凝血因子异常比例 [ $n(\%), n=53$ ]

项目	FⅧ	FⅨ	FⅪ	FⅫ
第 1 天				
异常	33(62.26)	19(35.85)	11(20.75)	0(0.00)
正常	20(37.74)	34(64.15)	42(79.25)	53(100.00)
第 3 天				
异常	38(71.70)	31(58.49)	16(30.19)	0(0.00)
正常	15(28.30)	22(41.51)	37(69.81)	53(100.00)
第 5 天				
异常	30(56.60)	26(49.06)	13(24.53)	0(0.00)
正常	23(43.40)	27(50.94)	40(75.47)	53(100.00)

**2.3 外源性凝血因子动态变化** 竹叶青咬伤后第 1、3、5 天,外源性凝血因子 FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅩ 水平均无明显变化,且 53 例患者外源性凝血因子均在正常范围内,见表 3、图 2。

表 3 外源性凝血因子动态变化( $\bar{x} \pm s, \%, n=53$ )

项目	FⅡ	FⅤ	FⅦ	FⅩ
第 1 天	87.54±15.16	99.04±22.38	96.54±24.08	86.40±16.92
第 3 天	88.39±14.97	98.45±23.39	97.33±24.82	88.41±17.05
第 5 天	89.40±15.23	99.16±23.13	98.84±24.27	89.73±17.64

注:FⅡ、FⅤ、FⅩ 正常参考值均在 70%~120%;FⅦ 正常参考值在 55%~170%。

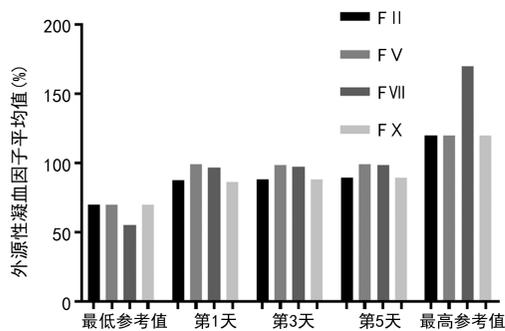


图 2 外源性凝血因子动态变化

**2.4 D-二聚体动态变化** 竹叶青咬伤后第 1、3、5 天,D-二聚体水平分别为  $(1.24 \pm 0.63) \mu\text{g/mL}$ 、 $(1.65 \pm 0.80) \mu\text{g/mL}$ 、 $(1.58 \pm 0.77) \mu\text{g/mL}$ ,D-二聚体水平正常参考值为  $0.0 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ ,D-二聚体水平升高分别有 41 例(77.36%)、51 例(96.23%)和 49 例(92.45%)。

### 3 讨论

竹叶青在我国南方地区分布广泛,由于其体色翠绿、体型较小,隐藏在草丛中可与周边环境融为一体,难以发觉,是常见的致人受伤蛇种之一。竹叶青毒液属于中等毒性,成人致死量为 100 mg,而竹叶青咬伤时的单次毒液排量为 5.1 mg,因此致死率较低。竹叶青毒液的成分十分复杂,有效成分主要为血液毒素,包括出血毒素、磷脂酶、蛋白水解酶、促凝素、纤溶酶、类凝血酶、血小板聚集剂和抑制剂、纤溶酶原激活物等,患者被咬伤后将导致凝血功能障碍和纤溶亢进,出现 PT、APTT 延长和 FIB 水平降低<sup>[5]</sup>。

《2018 年中国蛇伤救治专家共识》指出,毒蛇咬伤后使用抗蛇毒血清、预防破伤风、中医药治疗和应用糖皮质激素是治疗成功的关键<sup>[6]</sup>。结合本科室多年的临床工作经验,在处理伤口后采用激素局部封闭和系统抗炎治疗,并行抗感染、利尿、补钾治疗,口服季德胜蛇药片,使用抗蝮蛇毒血清,通过采用综合治疗措施取得了良好的疗效,53 例患者全部治愈出院,平均住院时间  $(6.70 \pm 1.32) \text{d}$ 。此外,少部分患者发生一过性 ALT、AST、CK、CREA 水平升高和轻度低钾血症,经综合治疗均可恢复,未引起严重后果。

人体血液凝固的正常生理过程包括 3 个阶段,即凝血酶原复合物的形成、凝血酶的激活及纤维蛋白的生成。第 1 阶段分为外源性和内源性凝血途径,其中外源性凝血途径在血管受损后启动,活化的组织因子 FⅢ 激活 FⅦ,内源性凝血途径在血液接触异物或血管内皮受损后启动,活化的 FⅫ 激活 FⅪ、FⅨ,继而 FⅧ 辅助激活 FⅩ;第 2 阶段,在凝血酶原激活物的作用下,FⅡ 被激活成有活性的凝血酶;第 3 阶段,在凝血酶的作用下,FIB 转变为纤维蛋白。凝血过程存在多处正反馈作用,一旦启动就会迅速进行,最终在级联放大的瀑布效应下完成凝血过程。有研究指出,竹叶青咬伤导致的凝血功能异常在第 3~5 天达到高峰,第 8~9 天基本恢复正常<sup>[7]</sup>,因此本研究选取咬伤后第 1、3、5 天作为观察时间点。本研究结果表明,竹叶青咬伤后第 1 天,FⅧ 水平明显升高且高于正常参考值,FⅨ、FⅪ 水平接近正常参考值上限,除 FⅫ 外,FⅧ、FⅨ 和 FⅪ 水平均表现为第 3 天达到高峰、第 5 天回落的趋势,而外源性凝血因子在各时间点均无明显变化,表明竹叶青咬伤后主要激活内源性凝血途径。竹叶青咬伤后牙痕较浅,一般无明显的组织、血管损伤,因此对外源性凝血途径影响较小。内源性凝血因子水平升高提示血栓性疾病可能,在本研究中可能由于蛇毒导致促凝系统活跃,表现为内源性凝血因子升高<sup>[8]</sup>。此外,蛇毒中的类凝血酶可直接催化 FIB 特定部位的肽键裂解生成非交联的纤维蛋白,即直接在凝血第 3 阶段发挥作用,不在第 1、2 阶段消耗凝血因子,这可能是凝血因子 FⅧ、FⅨ、FⅪ 升高而非降低的原因<sup>[9]</sup>。何卫东等<sup>[10]</sup>研究表明,竹叶青毒液作用于大白兔血管内皮细胞,可引起凝血因子 FⅤ<sub>a</sub>、FⅧ<sub>a</sub>、FⅨ<sub>a</sub> 和 FⅩ 水平降低,与本研究结果不一致,可能由于人体凝血系统更为复杂,具体原因仍有待研究。

本研究中 D-二聚体在第 1、3、5 水平升高比例分别为 77.36%、96.23% 和 92.45%,提示 D-二聚体是诊断竹叶青咬伤较为敏感的指标。竹叶青咬伤患者后,内源性凝血途径启动并形成局部微血栓,通过活化的凝血酶、FXⅡ<sub>a</sub>、FⅨ<sub>a</sub>、激肽释放酶等激活纤溶酶原生成纤溶酶;竹叶青毒液中的纤溶酶原激活物可直接激活生成纤溶酶。上述两种途径的产物纤溶酶可使纤维蛋白降解为 D-二聚体。此外,竹叶青毒液中的纤溶酶可直接将 FIB 水解,最终导致患者 D-二聚体水平升高<sup>[11]</sup>。杨成彬等<sup>[12]</sup>研究发现,竹叶青咬伤后各类凝血功能指标中 D-二聚体水平升高最为明显,且重伤组患者高于非重伤组,表明 D-二聚体水平不仅有助于早期诊断,而且与病情严重程度有一定的相关性。

综上所述,竹叶青咬伤后可导致促凝系统活跃,部分患者内源性凝血因子水平升高,而对外源性凝血途径影响较小。竹叶青咬伤患者纤溶亢进,D-二聚体水平升高,对于早期诊断敏感性较高。但本研究仍存在许多局限性,如样本量较小,且由(下转第 1347 页)

- NIHSS 评分的相关性[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(6): 834-837.
- [8] 柯俊吉, 王建平. 红细胞分布宽度对急性脑梗死患者近期预后的预测价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(3): 253-257.
- [9] 沙霞, 庄建华, 祝滨, 等. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸水平与 TOAST 分型及颈动脉斑块性质关系[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(11): 1372-1374.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [11] 朱来运, 刘静, 肖成华. 全身免疫炎症指数及 D-二聚体与青年急性脑梗死患者的病情严重程度及预后的关系[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(5): 363-368.
- [12] 何诺, 谢林森, 董丽, 等. 炎症因子表达及凝血相关指标检验对急性进展性脑梗死患者病情评估的效果分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(24): 3483-3485.
- [13] 吕盛龙, 蒋桔泉, 夏啸, 等. 急性冠脉综合征患者凝血指标及炎症因子水平与 Gensini 评分的相互关系研究[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(1): 32-36.
- [14] 刘海超, 闫建炜, 温宏峰, 等. 丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能凝血功能血清 TNF- $\alpha$ s-CRP Hcy 水平的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(1): 150-156.
- [15] YUAN Q F, YU L, WANG F. Efficacy of using thromboelastography to detect coagulation function and platelet function in patients with acute cerebral infarction[J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(6): 1661-1667.
- [16] ZHANG H Y, ZHENG L. Statistical analysis for efficacy of tirofiban combined with ozagrel in the treatment of progressive cerebral infarction patients out of thrombolytic therapy time window[J]. Clinics (Sao Paulo), 2021, 76(1): e2728.
- [17] HUO J T, LI W, LIU Y. Intravenous thrombolysis combined with arterial thrombolysis (bridging therapy) effectively improves vascular recanalization rate in patients with cerebral infarction[J]. J Immunol Res, 2022, 1(1): 8295212.
- [18] LI C S, HU L L, ZHAO J L, et al. Effect of intravenous thrombolysis combined with mild hypothermia on the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, ICAM-1 and MMP-2 in patients with acute cerebral infarction and clinical significance[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3): 223-233.
- [19] CHEN L L, YANG Q H, DING R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5253-5257.
- [20] 李海波, 陈静娴, 洗朝丽. 血清 vWF、IL-6、PCT 及凝血功能指标在急性白血病合并感染患者诊断中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(5): 580-583.
- [21] 黄越, 苏平, 谢代刚. 血栓弹力图、凝血功能、D-二聚体、血小板聚集、同型半胱氨酸检测对急性脑卒中患者诊治价值[J]. 中国医药科学, 2021, 11(13): 210-213.
- [22] 黄小雨, 李凤展, 刘坛, 等. CD4<sup>+</sup> 效应型记忆 T 细胞与白细胞介素-6 联合超敏 C-反应蛋白对急性缺血性卒中合并肺感染的诊断价值[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(4): 310-316.

(收稿日期: 2022-09-23 修回日期: 2023-01-21)

(上接第 1342 页)

于患者住院时间较短, 未能观察咬伤后 7~9 d 凝血因子的动态变化, 结果不够全面, 有待进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] LI H, LI Y Y, WU X R. Acute myocardial infarction with no chest pain following a trimeresurus stejnegeri snake bite: a case report[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(6): 4169-4175.
- [2] 许淑贞, 林起庆, 宋丽, 等. 竹叶青蛇咬伤中毒机制及临床研究新进展[J]. 蛇志, 2021, 33(1): 13-16.
- [3] CHIANG L C, TSAI W J, LIU P Y, 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(9): e20200043.
- [4] 于玥琳, 卓琳, 孟若谷, 等. 真实世界数据适用性评价方法的研究进展与前景挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 578-585.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 刘强, 曾仲意, 张聪聪. 中西医结合治疗青竹蛇咬伤的疗效观察及其凝血功能变化研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(4): 507-510.
- [8] 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.
- [9] 颜楠, 刁艳君, 韩峰, 等. 蛇毒类凝血酶制剂与肝毒性药物对血浆纤维蛋白原水平的影响分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3435-3438.
- [10] 何卫东, 文丹, 陈腾飞, 等. 蛇伤胶囊对竹叶青蛇伤凝血因子 FVa, FVIIIa, FIXa, FXa 的影响[J]. 蛇志, 2015, 27(3): 245-247.
- [11] 覃双全, 张春阳. 毒蛇咬伤致凝血功能障碍研究进展[J]. 蛇志, 2018, 30(1): 147-149.
- [12] 杨成彬, 黄剑宝, 卢旺, 等. 竹叶青毒蛇咬伤早期对凝血功能的影响[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(16): 2241-2243.

(收稿日期: 2022-09-17 修回日期: 2023-01-30)