

- [11] 杜加亮,王兰. CGRP/CGRPR靶向单克隆抗体及其在偏头痛治疗中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 1-6 [2024-04-01]. <https://doi.org/10.13200/j.cnki.cjb.004015>.
- [12] 闵晓曼,崔文强,孙宁,等. 三叉神经节初级感觉神经元在偏头痛中的机制研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(11):2082-2088.
- [13] 李雪,戚微岩,徐寒梅,等. 降钙素基因相关肽在偏头痛中的作用及其靶向药物的研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(2):151-160.
- [14] 邢荣荣. 头痛病证的古代文献研究及后世应用[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [15] 辛明霞,程远. 程远教授治疗无先兆偏头痛临床经验[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(20):168-169.
- [16] 李壮壮,陈炯华. 符为民教授辨治头痛经验撷菁[J]. 光明中医, 2022, 37(23):4261-4265.
- (收稿日期 2024-04-02)

中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术治疗舟山眼镜蛇咬伤的临床观察*

杨俊 黄泽 雷卓异 王长久 苏昊亮 罗毅[△]

(广西壮族自治区柳州市中医医院, 柳州市中西医结合蛇伤救治中心, 广西 柳州 545001)

中图分类号:R646 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2024)11-1965-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2024.11.019

【摘要】 目的 观察中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术对舟山眼镜蛇咬伤早期肿胀与疮疡及血清CK表达的临床效果。**方法** 患者120例随机分为治疗组与对照组各60例。对照组运用早期程序化综合治疗。治疗组在对照组基础上实行中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术治疗。观察比较两组在肢体肿胀程度和疮疡积分的临床疗效以及血清肌酸激酶(CK)表达变化。**结果** 治疗后治疗组肢体肿胀程度、疮疡积分较对照组明显降低和减少($P<0.05$)。治疗后治疗组CK表达量明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术治疗舟山眼镜蛇咬伤临床疗效显著,能有效控制肿胀与疮疡的发生与发展,同时明显降低CK表达量。

【关键词】 舟山眼镜蛇咬伤 中医分期辨证论治 覆盖式VSD技术 心肌酶谱

Clinical Study on the Application of Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation and Staged Treatment Combined with Coverage-style VSD Technology in Patients with Naja Atra Bite Yang Jun, Huang Ze, Lei Zhuoyi, Wang Changjiu, Su Haoliang, Luo Yi. Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuzhou Integrated Chinese and Western Medicine Snake Injury Treatment Center, Guangxi, Liuzhou 545001, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of the combination of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and staged treatment with coverage-style vacuum sealing drainage(VSD) technology in the treatment in early-stage swelling, ulceration, and serum creatine kinase(CK) expression in patients with Naja atra bite. **Methods:** A total of 120 patients who met the inclusion criteria were randomly divided into a treatment group and a control group, with 60 patients in each group. The control group received early procedural comprehensive treatment, while the treatment group received the combination of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and staged treatment with coverage-style VSD technology on the basis of the control group. The clinical efficacy of the two groups in terms of limb swelling degree and ulcer score, as well as changes in serum CK expression, were observed and compared. **Results:** The comparison of limb swelling degree and ulcer score between the two groups before treatment showed no statistical significance. After treatment, the limb swelling degree and ulcer score in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with statistical difference between the two groups($P<0.05$). After treatment, the CK expression level in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with statistical difference between the two groups($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and staged treatment with coverage-style VSD technology is effective in controlling the occurrence and development of swelling and ulceration in patients

* 基金项目:广西壮族自治区药监局科研课题(GZZC2020430);柳州市科学研究与技术开发计划项目课题(2017BH20302);广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(Z20200021;Z20200075;Z20200141)

[△]通信作者

with *Naja atra* bite, as well as significantly reducing CK expression levels. This treatment method is worthy of clinical promotion.

【Key words】 *Naja atra* bite; Traditional Chinese medicine syndrome differentiation and staged treatment; Coverage-style VSD technology; Cardiac enzyme spectrum

眼镜蛇是我国十大毒蛇之一,广西境内的眼镜蛇均为舟山眼镜蛇(又称中华眼镜蛇),在本地区蛇咬伤病例中稳占第一^[1]。舟山眼镜蛇咬伤病情急、进展快,早期主要临床表现为皮肤软组织局部肿胀、坏死,后期部分患者出现肢体坏疽,需要植皮甚至截肢处理。目前急诊多数采取西医方法治疗舟山眼镜蛇咬伤,而中医治疗舟山眼镜蛇方面的资料较少,运用中西医结合方法针对早期舟山眼镜蛇咬伤导致皮肤组织肿胀坏死相关性研究也较少。如何有效地防治舟山眼镜蛇咬伤导致局部皮肤软组织肿胀坏死仍是当今的医疗难题,本研究在这方面取得较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合舟山眼镜蛇咬伤诊断标准^[2];蛇咬伤至就诊时间在24 h以内;年龄18~60岁;在外院未行任何处理。排除标准:由其他蛇种或其他毒虫如蜈蚣、蝎子、野蜂咬伤等因素引起患肢肿胀疼痛者;合并心血管、肾、肺、造血系统、凝血功能障碍等严重原发性疾病及精神病者;妊娠或哺乳期妇女;对抗蛇毒血清过敏患者;舟山眼镜蛇咬伤已导致器官功能障碍或衰竭的患者,如心、肝、肺、脑、肾、凝血功能不全和(或)衰竭等。剔除标准:符合舟山眼镜蛇咬伤“干咬”标准[留观8~12 h动态观察:咬痕周边无肿胀;咬痕周边皮肤无变色;血生化检查中的肌酸激酶(CK)无增高];未按规定用药,无法判定疗效者。

1.2 临床资料 选取2020年5月至2023年10月在桂中桂北蛇伤救治基地(柳州市中医医院急诊科)收治的舟山眼镜蛇咬伤患者120例,按随机数表法分为治疗组与对照组各60例。其中治疗组男性41例,女性19例;年龄(43.98±8.95)岁;病程3.0(2.0, 5.5) h;受伤部位上肢28例,下肢32例。对照组男性39例,女性21例;年龄(44.20±5.60)岁;病程4.0(3.0, 8.0) h;受伤部位上肢26例,下肢34例。两组患者性别、年龄、病程、受伤部位等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均签署知情同意书,治疗过程均符合医学伦理学要求(伦理审批号:2020JUN-KY-YN-048-01)。

1.3 治疗方法 对照组参照《2018年中国蛇伤救治专家共识》^[3]给予西医早期程序化综合治疗。1)伤口的局部处理。使用生理盐水、过氧化氢溶液彻底冲洗伤口,并在咬痕附近淋巴回流方向纵向切开伤口,用吸引管吸引以清除残留蛇毒,后以2%利多卡因10 mL和胰蛋白酶4 000 IU在咬伤局部周围及其上一关节

位置行环状封闭,最后外敷硫酸镁纱布。2)全身治疗。(1)糖皮质激素:地塞米松20 mg加入0.9%氯化钠注射液250 mL静脉点滴,每日1次,连用3 d。(2)控制感染:应用抗生素控制伤口感染;注射破伤风抗毒素(TAT)1 500 U预防破伤风,用前皮试,阳性者脱敏注射。(3)利尿排毒:使用呋塞米、甘露醇等利尿,促使蛇毒排出,保护肾脏,减轻局部软组织的张力,防止筋膜间室综合征的发生。(4)抗蛇毒血清:尽早使用抗眼镜蛇毒血清(1 000 IU/支,上海赛伦生物技术有限公司生产),抗蛇毒血清经皮试后2 000 IU加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉点滴,视病情严重程度酌情增减。(5)山莨菪碱(654-2):20 mg山莨菪碱加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉点滴,每日1次,连用3 d。治疗组给予中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术。1)分期辨证治疗:舟山眼镜蛇咬伤患者临床表现有明显的分期,故各期的中医辨证侧重点有所不同,我科根据分期辨证不同研发了两组方剂。“毒素吸收期”中医辨证当属以风火毒为主,夹瘀,治以清热毒祛风为主,兼以化瘀,用眼镜蛇解毒方加减;“炎症反应期”中医辨证以血瘀为主,风火毒次之,治以活血消肿、祛瘀生新为主,兼以清热解毒,用眼镜蛇逐瘀方加减。具体方药如下。(1)眼镜蛇解毒方:黄连5 g,黄芩15 g,栀子15 g,黄柏15 g,蝉蜕6 g,僵蚕10 g,全蝎10 g,防风10 g,生地黄15 g,牡丹皮10 g,川芎15 g,当归10 g,半边莲30 g,重楼10 g,白花蛇舌草30 g。疗程第1~3天。(2)眼镜蛇逐瘀方:桃仁10 g,红花6 g,当归10 g,川芎10 g,生地黄15 g,赤芍10 g,丹参15 g,半边莲30 g,重楼10 g,白花蛇舌草30 g等。疗程第4~7天。(3)覆盖式VSD技术。操作步骤如下:局麻后在两点状咬痕中点沿肢体纵轴方向切开皮肤,切口宽度1.5~2 cm,深度为浅筋膜层。以切口中点为中心沿“米”字型方向用止血钳在切缘皮下沿浅筋膜层钝性游离切口,游离宽度为2~3 cm。用过氧化氢溶液与生理盐水反复交替冲洗切口及皮下游离腔隙3~6次后,再用糜蛋白酶或胰蛋白酶在伤口周边局封。小血管活动性出血采用血管结扎法或缝扎法止血,活动性出血点采用电凝止血法;创面充分止血后以切口中点为中心沿“米”字型方向在伤口皮下游离腔隙内放置6~8片胶片引流条,引流条一半在游离腔隙内,另一半在切口外形成“米”字状排列。VSD材料覆盖在“米”字状排列的引流条上方,用生物半透膜进行封闭。将VSD负压引流管链接负压装置或中心负压,负压范围

为-125~-450 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa);用0.9%氯化钠注射液500 mL,每8小时或每12小时冲管。持续负压吸引3~5 d。两组疗程均为7 d。

1.4 观察指标 1)观察并记录两组患者治疗前后的肢体肿胀程度。轻度肿胀为局部仅有轻度肿胀,上肢在肘以下,下肢在膝以下;中度肿胀为上肢在肘以上,肩关节以下,下肢在膝以上,髌关节以下,伤在头面至颈部或影响五官功能;重度肿胀为肿达头面颈部或胸腹、躯干及对侧肢体^[2]。2)观察并记录治疗组与对照组患者在治疗前后的疮疡范围积分与深度积分^[2]。疮疡范围:伤口周边坏死范围<1 cm为1分;1~2 cm为2分;2~3 cm为3分;3~4 cm为4分;4~6 cm为5分;伤口周边坏死范围6 cm以上为6分。疮疡深度:皮肤为1分,皮下浅筋膜层为2分,深筋膜层为3分,肌层为4分,肌腱层为5分,骨膜及骨层为6分。以上2项分值总和为皮肤组织疮疡得分。3)观察并记录两组患者治疗前后血清CK表达变化。

1.5 统计学处理 应用SPSS 23.0统计软件。计数资料以“n、%”表示,使用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,不服从正态分布的以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,进行Mann-whitney U检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肢体肿胀程度比较 见表1。两组患者治疗前均有不同程度肢体肿胀,多数为轻度肿胀,余为中度肿胀及重度肿胀患者。治疗后两组肿胀程度均较治疗前改善($P<0.05$),且治疗组改善更为明显($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后肢体肿胀程度比较(n)					
组别	时间	无	轻度	中度	重度
治疗组 (n=60)	治疗前	0	31	19	10
	治疗后	17	40	3	0
对照组 (n=60)	治疗前	0	29	23	8
	治疗后	7	48	5	0

2.2 两组治疗前后肢体疮疡积分与CK表达水平比较 见表2。两组患者治疗后疮疡积分、CK水平均较治疗前降低($P<0.05$),治疗组低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后疮疡积分和CK表达水平比较[M(P ₂₅ , P ₇₅)]			
组别	时间	疮疡积分(分)	CK(U/L)
治疗组 (n=60)	治疗前	4.0(2.3, 7.8)	562.5(233.0, 885.7)
	治疗后	2.0(0.3, 3.8)* [△]	83.0(67.2, 120.0)* [△]
对照组 (n=60)	治疗前	6.0(3.0, 7.0)	641.0(470.5, 781.0)
	治疗后	3.0(2.0, 5.8)*	132.5(110.7, 156.7)*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

传统观念认为蛇毒伤人,早期作用于经络,其火毒重者,则以红肿热痛为主;风毒重者,则以麻木甚至瘫痪为主^[4-5]。蛇毒伤于气,则气滞而痛,蛇毒凌于血,则可出现血泡、瘀斑,甚至血热妄行。舟山眼镜蛇咬伤者以局部红肿热痛,可伴有麻木,或伴有水泡、血泡、瘀斑及局部组织坏死为主要临床表现,故符合中医学风“火毒”范畴。其局部红肿热痛是火毒内侵,熏蒸肌肉,从而出现组织损伤、坏死、溃烂;火毒直中血分,血热妄行,溢出脉外而成水泡、血泡、瘀斑,其病机为风火邪毒内侵、热盛肉腐,治则以清热泻火、祛风解毒为主。学者们在舟山眼镜蛇咬伤救治中仅强调风火毒的辨治,对疾病过程中“瘀”的认识未提到一定高度,忽略了血瘀在毒素所致局部组织损伤中的重要性。我们认为舟山眼镜蛇咬伤后热毒壅聚肌肤脉络,血受热则煎熬成块,瘀于局部,脉络不通,故出现皮肤瘀斑,为血瘀之象;继而肌肤失荣,久则溃烂,形成疮疡。

眼镜蛇毒吸收早期快,后期慢,咬伤局部组织中的蛇毒转运量呈“单峰长尾曲线”,蛇毒由肝脏分解代谢,以肾脏排泄为主,部分由肝脏排泄,72 h后体内含量已极少^[6]。课题组经过多年临床实践发现,舟山眼镜蛇咬伤的患者临床表现有明显的分期。舟山眼镜蛇的蛇毒成分复杂,是由细胞毒素、透明质酸酶、神经毒素、磷脂酶、蛋白水解酶、金属蛋白酶等多种毒性蛋白共同组合形成的混合毒素^[7]。当患者被咬伤后表现为咬伤后伤口出血不多,很快闭合变黑,伤口皮肤沿淋巴管由正常转变为紫黑色,呈橘皮样改变的同时伴浅表感觉减退,继则坏死,此期称为“毒素吸收期”,中医辨证当以风火毒为主,夹瘀。既往研究证明,黄芩、黄连、栀子、黄柏等中药有抗炎、抗氧化应激等作用,并可治疗脓毒症^[8],僵蚕、全蝎、防风等具有抗感染、抗氧化,防止血栓形成的作用^[9-12]。此期运用黄连、黄芩、栀子、黄柏、蝉蜕、僵蚕、全蝎、防风,同时辨证使用生地黄、牡丹皮、川芎、当归、半边莲、重楼、白花蛇舌草等中药,达到清热解毒、祛风化瘀的作用。当舟山眼镜蛇毒素继发引起组织进一步坏死、一系列炎症反应共同导致患肢高度肿胀、皮肤紫黑面积扩大,甚至形成疮疡,我们称之为“炎性反应期”。眼镜蛇毒中细胞毒侵入的细胞很快发生胞膜破裂、核溶解,组织结构模糊不清等坏死性改变;蛋白质水解酶能溶解肌肉组织,损伤血管壁引发微血管堵塞,继发出组织坏死、出血,甚至深部组织溃烂;金属蛋白酶通过诱导蛋白酶、细胞毒素及趋化因子表达^[13-14],上述因素共同作用下造成了炎性反应期疮疡肿胀的发生与发展。此期中医辨证主要以“瘀”为主,风火毒次之。既往研究证明,桃仁、红花、

当归、川芎、赤芍、丹参等中药具有改善微循环、抗血小板聚集、抑制血栓形成、抑制炎症反应等药理作用^[15],此期除应用上述药物,配合使用生地黄、半边莲、重楼、白花蛇舌草等中药,可达到活血消肿、祛瘀生新兼清热解毒的作用。

有研究表明对毒蛇咬伤应立即阻止毒素的继续吸收,排出已吸收的毒素^[3],而覆盖式VSD技术将传统的点状或局部引流变为面状引流,持续将创面的渗出液及时排出体外,是一种加强型蛇毒体外排除通道。该技术最大限度地降低伤口周边蛇毒分布浓度,阻止毒素的继续吸收并排出已吸收的毒素。依据桂中桂北蛇伤救治基地舟山眼镜蛇咬伤临床救治经验,并参考结合《毒蛇咬伤临床病情分型中西医结合评分诊断国际标准》,从坏死范围、坏死深度方面客观评价蛇伤皮肤组织坏死情况,制定出的疮疡积分评分标准;从肢体肿胀程度判断肿胀分型,已广泛应用于眼镜蛇咬伤致皮肤肿胀坏死的临床研究^[16]。本次研究中发现,治疗组肢体肿胀程度、疮疡积分较对照组明显降低和减少,相较于单纯使用早期程序化综合疗法,中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术治疗方法疗效显著。覆盖式VSD技术相较于传统切开引流及普通VSD能更好地保护创面,促进愈合,防止感染和促进毒素排出。

心肌酶是存在心肌中多种酶的总称,CK作为心肌酶中重要成员,在人体骨骼肌与平滑肌中广泛分布。蛇咬伤使组织肿胀和坏死导致横纹肌溶解,血肌红蛋白和肌酸激酶浓度升高,已有研究证实,高水平的血肌红蛋白和肌酸激酶增加急性肾损伤的风险^[17],同时会导致严重的局部损害,包括水肿、出血等,而肌肉坏死和出血是毒蛇毒液最具破坏性的后果^[18]。蛇咬伤后CK水平升高是肌肉毒性的临床重要指标。其中眼镜蛇蛇毒中的活性成分,如蛋白酶、磷脂酶A2、肌肉毒素及心脏毒素等,不仅会破坏局部组织微循环从而使之缺血缺氧,产生局部坏死,而且会破坏心肌细胞,上述因素的共同作用下,患者短时间内CK值急剧上升^[19]。本次研究中发现,患者治疗组与对照组CK值均在不同程度下降,而治疗组下降更明显,表明中医分期辨证论治联合覆盖式VSD技术治疗方法能减轻眼镜蛇咬伤患者细胞损伤,促进患者预后康复。

综上所述,本研究立足于中医学理论及临床实践,提出了舟山眼镜蛇咬伤患者“毒素吸收期”辨证当以风火毒为主,夹瘀,“炎症反应期”辨证主要以瘀为主,风火毒次之的理念。通过对舟山眼镜蛇咬伤患者两个不同时期的辨证论治,同时联合覆盖式VSD技术,能有效控制肿胀与疮疡的发生与发展,明显降低CK表达量,疗效显著,为今后舟山眼镜蛇咬伤的治疗提供了新

的思路及方法。

参 考 文 献

- [1] 黄周,王威,李其斌,等. 我院近十年毒蛇咬伤中毒的变化趋势分析[J]. 蛇志,2016,28(2):136-138.
- [2] 余培南,谢锐光,孔天翰,等. 中国的毒蛇蛇毒与蛇伤防治[M]. 南宁:广西人民出版社,2010:307-308.
- [3] 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.
- [4] 余培南,温小飞,汪胜松,等. 中国蛇伤急救学[M]. 南宁:广西人民出版社,2015:535-536.
- [5] 中华中医药学会外科分会. 毒蛇咬伤中医诊疗方案专家共识(2016版)[J]. 中医杂志,2017,58(4):357-360.
- [6] 杨霞. 中华眼镜蛇毒对大鼠炎性细胞因子影响的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2011.
- [7] 林正奎,罗毅. 中华眼镜蛇咬伤治疗研究概况[J]. 蛇志,2018,30(2):327-330.
- [8] 马世河,惠普晟,龙漫. 基于网络药理学及分子对接技术探究黄连解毒汤治疗脓毒症的分子机制[J]. 西部中医药,2024,37(2):54-59.
- [9] 赵子佳,周桂荣,王玉,等. 蝉蜕的化学成分及药理作用研究[J]. 吉林中医药,2017,37(5):491-493.
- [10] 代琪,李康曦,叶俏波,等. 僵蚕化学成分、药理作用及毒理学研究进展[J]. 中国药物评价,2023,40(5):402-408.
- [11] 张珂洋,张永清,杨春森,等. 全蝎的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2024,49(4):868-883.
- [12] 常璐,荆文光,程显隆,等. 防风化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2022,24(10):2026-2039.
- [13] CHAN YS, CHEUNG RCF, XIA LX, et al. Snake venom toxins: toxicity and medicinal applications[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2016, 100(14):6165-6181.
- [14] 莫雅贞,何韶衡,魏继福,等. 中华眼镜蛇毒金属蛋白酶诱导人肥大细胞释放组胺的作用[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(5):867-872.
- [15] 李思涵. 血必净注射液联合血液净化治疗脓毒症的系统综述和Meta分析[D]. 武汉:湖北中医药大学,2023.
- [16] 毛文雄,韦继波,罗毅,等. 中华眼镜蛇咬伤致组织肿胀坏死的中西医结合治疗研究[J]. 蛇志,2018,30(4):571-573.
- [17] LI W, CHEN F, WU SK. The related risk factors analysis of Snake-Bite induced acute kidney injury[J]. Medical Science Monitor, 2016, 22:2335-2339.
- [18] WANG YD, ZHANG J, ZHANG DH, et al. Exploration of the inhibitory potential of varespladib for snakebite envenomation[J]. Molecules, 2018, 23(2):391.
- [19] 林正奎,罗毅,黄瀛,等. 中华眼镜蛇咬伤致CK及超敏C反应蛋白改变的中西医结合治疗研究[J]. 蛇志,2018,30(2):185-187.

(收稿日期2024-05-14)