

血必净注射液对重症蝮蛇咬伤患者免疫功能的影响

聂绍良,肖振涛,曾蕾莉,罗 靖

(解放军第一六九医院急诊科,湖南 衡阳 421002)

摘要:目的 研究血必净注射液对重症蝮蛇咬伤患者对机体免疫调节功能的影响。方法 对 2014 年 7 月~2017 年 10 月本院急诊科收治的重症蝮蛇咬伤患者 46 例,常规治疗组按照经典的毒蛇治疗法,观察组使用血必净注射液治疗;健康对照组选择为同期体检正常人。分析各组在治疗前、治疗第 1 天、第 3 天及第 7 天,检测其血清促炎介质 IL-6 和抗炎介质 IL-10 水平,代表性评估患者的免疫功能。结果 治疗前和治疗第 1 天,2 个治疗组 IL-6 无明显区别,但均高于对照组,两治疗组于治疗第 3 天、第 7 天 IL-6 水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但观察组较常规治疗组下降($P<0.05$);各组 IL-10 水平在治疗前与治疗第 1 天,差异无统计学意义($P>0.05$),但第 3 天、第 7 天,治疗组则高于健康对照组($P<0.05$),两治疗组间,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 重症蝮蛇咬伤患者的免疫功能可出现紊乱,表现为早期促炎介质占优势,后期抗炎介质升高明显,血必净注射液可下调促炎介质(IL-6)水平,在一定程度上调节机体免疫功能。

关键词: 蛇咬伤;血必净注射液;免疫功能;细胞因子

中图分类号:R595.8

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.15.039

文章编号:1006-1959(2018)15-0123-03

Effect of Xuebijing Injection on Immune Function of Patients with Severe Agkistrodon Halys Bite

NIE Shao-liang,XIAO Zhen-tao,ZENG Lei-li,LUO Jing

(Department of Emergency,PLA No.169 Hospital,Hengyang 421002,Hunan,China)

Abstract:Objective To study the effect of Xuebijing injection on immune regulation in patients with severe Agkistrodon halys bite. Methods From July 2014 to October 2017,46 patients with severe Agkistrodon halys bite were treated in the emergency department of our hospital.The conventional treatment group was treated with classical snake venomous therapy,and the observation group was treated with Xuebijing injection.The normal person in the same period as healthy control group was selected.The levels of serum proinflammatory mediators IL-6 and anti-inflammatory mediators IL-10 were detected before treatment,the first day,the third day and the 7th day after treatment,and the immune function of the patients was evaluated.Results Before treatment and the first day of treatment,there was no significant difference in IL-6 between the two treatment groups,but both of them were higher than the control group.The average of IL-6 decreased on the third day and the seventh day in the two treatment group,the difference was statistically significant ($P<0.05$).But the observation group was lower than the conventional treatment group ($P<0.05$).There was no significant difference in IL-10 level between the two groups before and the first day ($P>0.05$),but on the third day and the seventh day,the treatment group was higher than the healthy control group ($P<0.05$),and there was no statistical difference between the two treatment groups ($P>0.05$).Conclusion The immune function of the patients with severe Agkistrodon halys bite may appear disorder,which is characterized by the predominance of early inflammatory mediators,and the increase of anti-inflammatory mediators in the later stage. Xuebijing injection can down-regulate the level of IL-6 and regulate the immune function of the organism to a certain extent.

Key words: Snake bite;Xuebijing;Immune function;Cytokine

毒蛇咬伤是夏秋季节常见的临床中毒性急症,具有发病急、病情变化快等特点,若得不到及时有效的治疗,极易导致患者的病情加重而致残、甚至死亡。湘南地区以蝮蛇咬伤最为多见,蝮蛇俗称“土公蛇”,“地皮蛇”,其蛇毒类型为混合毒,其主要成分为神经毒、血循毒和酶。蝮蛇咬伤后,伤口局部组织肿胀、疼痛及心肝肾等多个脏器功能都会受到影响,机体产生大量的炎性介质和氧自由基,从而激发机体神经、内分泌和免疫系统反应,导致体内调节平衡紊

乱,如不加以阻断,发展为全身炎症反应综合征(SIRS)和多脏器功能障碍综合征(MODS),可迅速加重病情甚至死亡^[1-3]。本文通过监测血清促炎介质(IL-6)、抗炎介质(IL-10)水平改变,代表性评估血必净对重症蝮蛇咬伤患者免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2014 年 7 月~2017 年 10 月解放军第一六九医院急诊科收治的重症蝮蛇咬伤患者 46 例,本次研究符合医院伦理委员会批准。纳入标准:①根据中西医结合学会急救医学专业委员会蛇伤救治组

作者简介:聂绍良(1964.9-),男,湖南涟源人,本科,主任医师,科主任,研究方向:急诊医学和急诊管理相关内容

毒蛇咬伤的临床分型标准,属于重型及危重型;②根据蛇的外观、牙痕、患者的临床表现及实验室检查资料,已确定为蝮蛇咬伤;排除标准:大量的轻型患者。按数字随机分为观察组与常规治疗组,各 23 例。

1.2 治疗方法 常规治疗组按照患肢制动^[4,5]、局部切开排毒^[6]、环形封闭、局部用胰蛋白酶、静滴抗蝮蛇蛇毒血清、地塞米松及其他对症治疗,观察组使用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,批号:1704101,10 ml/支)治疗,血必净注射液 50 ml+生理盐水 100 ml,1 次/d 静脉滴注,使用 7 d。

1.3 血清 IL-6、IL-10 水平检测 所有患者于治疗前、治疗第 1 天、3 天及 7 天分别取外周血 5 ml,1000 g 离心 15 min,分离血清,-20℃冰箱保存,ELISA 法(试剂盒购自广州威佳生物公司)测定 IL-6、IL-10 水平,健康对照组仅于第 1 天和第 7 天抽血做对照。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,重复测量数据采用重复测量方差分析方法进行数据分析,不符合球形检验的数据采用校正系数。采用 Bonferroni 法对重复测量数据进行两两比较。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 健康对照组 12 例,男性 6 例,女性 6

例,年龄 32~56 岁,平均年龄(52.01 ± 4.25)岁;常规治疗组 23 例,男性 14 例,女性 9 例,年龄 30~55 岁,平均年龄(51.28 ± 3.23)岁,住院时间 6~13 d,平均住院时间(9.11 ± 3.06)d;血必净治疗组 23 例,男性 12 例,女性 11 例,年龄 33~56 岁,平均年龄(52.36 ± 2.19)岁,住院时间 5~10 d,平均住院时间(8.23 ± 2.44)d,三组患者性别、年龄、住院天数对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 不同治疗方案对蛇伤患者血清 IL-6、IL-10 水平的影响 对采集的重复测量数据进行球形检验($P < 0.05$),说明重复测量数据之间存在相关性,需采用 Greenhouse-Geisser 的校正结果。其次,对重复测量数据进行重复测量方差分析,得出三组人员血清 IL-6 和 IL-10 水平组间、时间、组间和时间的交互作用,差异有统计学意义($P < 0.05$)。最后,对重复测量数据进行两两比较,得出治疗前和治疗第 1 天,2 个治疗组 IL-6 无明显区别,均高于对照组,2 个治疗组于治疗第 3 天、第 7 天 IL-6 水平均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),但观察组较常规治疗组下降($P < 0.05$);各组 IL-10 水平在治疗前与治疗第 1 天均无明显差异,但第 3 天、第 7 天,治疗组则高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 个治疗组间对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1、表 2。

表 1 不同治疗方案对蛇伤患者血清 IL-6 水平的影响分析($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	治疗前	治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 7 天
健康对照组	36.7±11.0	36.7±11.0	41.5±13.7	41.5±13.7
常规治疗组	97.3±67.2 ^a	125.5±73.2 ^a	114.3±34.5 ^a	84.3±21.6 ^{ac}
观察组	111.6±52.3 ^a	150.7±81.2 ^a	71.8±20.4 ^{ab}	47.5±21.9 ^{bc}

注:a:各组与健康对照组比较 $P < 0.05$; b:与常规治疗组比较 $P < 0.05$; c:与治疗第 3 天比较 $P < 0.05$

表 2 不同治疗方案对蛇伤患者 IL-10 水平的影响($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	治疗前	治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 7 天
健康对照组	31.7±9.0	31.7±9.0	38.5±11.7	38.5±11.7
常规治疗组	38.3±7.2	45.5±23.2	96.3±32.1 [*]	65.3±21.3 [*]
观察组	31.6±42.2	46.7±13.2	84.8±22.3 [*]	46.5±20.7 [*]

注:*与健康对照组比较 $P < 0.05$; #:与治疗第 3 天比较 $P < 0.05$

3 讨论

蛇毒对机体的作用较为复杂,按其有毒成分的毒理作用,可分为神经毒、血循毒和混合毒。毒素主要是通过淋巴液循环扩散,然后进入血液,这是绝大多数毒液的散布方式,但这种散布方式速度较慢,所以被毒蛇咬伤后及时进行有效的处理,就能减轻中毒症状。毒蛇咬伤后,早期伤口切开排毒、局部用胰蛋白酶破坏毒素、抗蛇毒血清中和毒素及其他对症治疗,大部分患者都能很快痊愈,但有小部分患者病

情较重,进展快,表现为局部症状加重,出现全身中毒症状及多脏器功能损害。这类患者可能与早期处置不规范、就诊过迟有关,导致体内残留的毒素量过多并扩散,而产生严重的中毒症状,甚至危及生命。

随着诊疗技术的不断发展及综合救治水平的不断提高,对毒蛇咬伤的治疗已经不能停留在只应用抗蛇毒血清治疗上。近年来毒蛇咬伤致死的病例已较少见,主要是由于对蛇毒致病机理的认识提高以及治疗手段的增多有关,进入机体的蛇毒,尽管成分

复杂,但最终结果是通过不同的途径激活炎症细胞,释放炎性介质使机体出现过度的炎症反应,引起广泛的组织细胞损伤,产生全身炎症反应综合征(SIRS),严重者可导致多脏器功能障碍综合征(MODS)。

血必净注射液是治疗脓毒症和 MODS 的国家级二类新药^[9],为我国中西医结合急诊医学奠基人王今达教授研制的中药注射液,具有拮抗内毒素、增强机体免疫力的作用,由红花、赤芍、川芎、丹参和当归等中药材提取,主要成分为红黄毒素 A 等,由天津红日集团生产。毒蛇咬伤如不积极治疗,病情可迅速加重,类似于脓毒症的病程转归而出现多器官功能障碍综合征(MODS)。毒蛇咬伤可出现炎性介质的改变,本研究促炎和抗炎介质的反应是否也类似于脓毒症免疫紊乱机制^[10],尚有待进一步研究。IL-6 是继发于 TNF- α 之后的炎性因子,研究表明其血清水平与炎症疾病的严重程度密切相关,可作为脓毒症预后的指标。IL-10 是重要的免疫抑制因子,能抑制机体炎症反应时炎性介质的释放。血必净不仅具有活血化瘀、清热解毒和菌毒并治功能,而且有调节机体的免疫功能。本结果发现蛇伤可引起机体出现非特异性免疫功能紊乱,主要表现为早期促炎介质 IL-6 明显升高,而随着病程和治疗,促炎介质 IL-6 逐步减少,抗炎介质 IL-10 水平升高,这应该是机体炎症反应的进展转归过程。IL-6 和 IL-10 并不能代表患者整体的免疫水平,但 IL-6 和 IL-10 水平的变化可以表达机体的免疫调节功能的改变,血必净作为一种中成药注射液,能够调控机体炎症反应在过程,明显改善 SIRS 症状,阻断 SIRS 向 MODS 发展,对非感染性炎症反应在具有同样作用,

血必净注射液应用于蛇伤患者,可以下调促炎介质 IL-6 水平,使促炎介质 IL-6 减少更加明显,进而减轻了机体炎症损害,保护了受损脏器,促进蛇伤患者的康复,从而在一定程度上调节机体免疫功能。

参考文献:

- [1]Tin SS,Wiwatitkit V.Predictors of mortality in poisonous snake bite [J].Int J Crit Illn Inj Sci,2015,5(1):62.
- [2]Pore SM,Ramanand SJ,Patil PT,et al.A retrospective study of use of polyvalent anti-snake venom and risk factors for mortality from snake bite in a tertiary care setting [J].Indian J Pharmacol, 2015,47(3):270-274.
- [3]Chaudhari T S,Patil T B,Paithankar M M,et al.Predictors of mortality in patients of poisonous snake bite:Experience from a tertiary care hospital in Central India [J].Int J Crit Illn Inj Sci, 2014,4(2):101-107.
- [4]Singh R R,Uraiya D,Kumar A,et al.Early demographic and clinical predictors:A retrospective controlled study from an Indian tertiary care hospital in North Eastern Uttar Pradesh India[J]. Indian J Crit Care Med,2016,20(7):404-408.
- [5]Das R R,Sankar J,Dev N.High-dose versus low-dose antivenom in the treatment of poisonous snake bites:A systematic review [J].Indian J Crit Care Med,2015,19(6):340-349.
- [6]Bonasso P,Lucke-Wold B,Jacob G.Osteonecrosis of Interphalangeal Joint of Thumb Two Months after Rattlesnake Bite [J]. Hand Surg,2015,20(2):330-332.
- [7]李银平,武子霞,李志军,等.“菌毒并治”与“三证三法”理论的创立及发展:“菌毒炎并治”与“四证四法”[J].中国中西医结合急救杂志.2017,24(2):113-114.
- [8]李志军,李银平.王今达教授“菌毒炎并治”脓毒症的实验基础与临床研究[J].中华危重病急救医学,2017,29(12):1062-1064.

收稿日期:2018-5-21;修回日期:2018-6-13

编辑/李桦