

• 临床病例 •

毒蛇咬伤致迟发性溶血救治病例分析

吴政慧 唐亚慧 陈潇荣 赵光举 李萌芳 洪广亮 吴斌 卢中秋

温州医科大学附属第一医院急诊科, 浙江温州 325035

通信作者: 卢中秋, Email: lzq640815@163.com

【摘要】 毒蛇咬伤是急诊科临床常见急症之一, 严重者可导致死亡。被具有血液毒性的毒蛇咬伤可引起溶血, 但迟发性急性溶血病例目前鲜有文献报道。临床上早期症状较轻的毒蛇咬伤患者, 亦有发生迟发性急症的可能, 甚至危及生命。温州医科大学附属第一医院 2018 年 5 月收治 1 例不明蛇种毒蛇咬伤致迟发性急性溶血患者, 该患者早期以血小板计数 (PLT) 减少为主要表现, 至当地医院常规治疗后第 10 日突发急性溶血, 转至本院经血液净化治疗、激素抗炎等治疗措施后得以成功救治。

【关键词】 蛇咬伤; 迟发性溶血; 诊治

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.028

Treatment of delayed hemolysis caused by venomous snake bite: a case analysis Wu Zhenghui, Tang Yahui, Chen Xiaorong, Zhao Guangju, Li Mengfang, Hong Guangliang, Wu Bin, Lu Zhongqiu

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Lu Zhongqiu, Email: lzq640815@163.com

【Abstract】 Venomous snake bite is one of the most common cases seen in the emergency department, in severe cases, it can lead to death. Hemotoxic venomous snake bite can induce hemolysis, but there are few reports of cases of delayed acute hemolysis cases. In clinical settings, patients with mild early symptoms bitten by vipers may also have delayed emergency that can even be life threatening. In May of 2018, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University admitted a case of delayed acute hemolysis due to snake bite by an unknown snake. At onset, the main manifestation was thrombocytopenia. On the 10th day after routine treatment in local hospital, the patient developed acute hemolysis and thereafter was transferred to our hospital where he was successfully treated with blood purification treatment, hormone anti-inflammatory treatment and other treatment measures.

【Key words】 Snake bite; Delayed hemolysis; Diagnosis and treatment

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.028

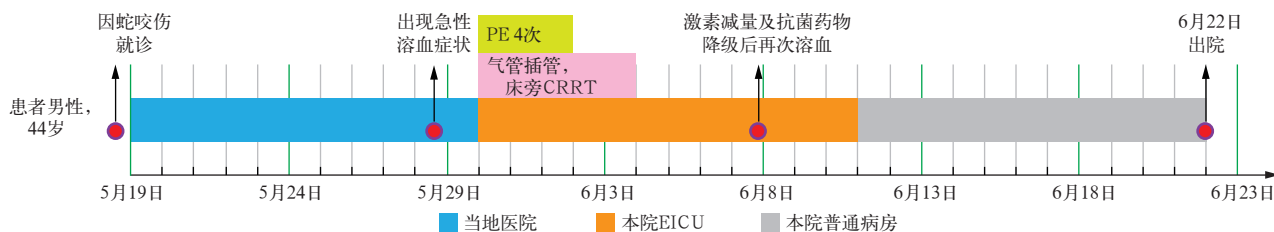
蛇咬伤是急诊科临床常见急症之一, 据统计我国每年被毒蛇咬伤者约 10 万人以上, 总体病死率及致残率较高。被具有血液毒性的毒蛇咬伤可引起严重凝血功能异常及溶血症状, 但毒蛇咬伤致迟发性溶血的病例目前鲜有文献报道。临床上易忽视早期症状较轻的蛇咬伤患者, 其后续有发生迟发性急症的可能, 甚至危及生命。温州医科大学附属第一医院 2018 年 5 月收治 1 例毒蛇咬伤致迟发性急性溶血患者, 经及时正确的治疗后患者得以痊愈, 现将诊疗经过及相关分析报告如下。

1 病例简介

患者男性, 44 岁, 既往体健。2018 年 5 月 19 日 07:00 在茶园拔草时不慎被蛇咬伤右手手指第一指节 (蛇种不明), 随即感到伤口疼痛, 立即指端结扎挤血, 后伤口逐渐肿胀、手指活动受限, 于伤后 2 h 自用草药外敷伤口 (药物不详)。伤后约 7 h 因伤肢红肿疼痛加剧, 遂至当地医院就诊。入当地医院查体: 体温 (T) 36.4 °C, 脉搏 (P) 78 次/min, 血压 (BP) 120/88 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa), 右手手指明显肿胀, 末端局部皮肤呈黑色, 右手背、腕部及前臂红肿, 局部淤青, 疼痛, 活动受限。实验室检查: 白细胞计数 (WBC) $17.6 \times 10^9/L$, D-二聚体 1.20 mg/L, 余指标未见报告单。诊疗流程见图 1。入院后立即给予伤口清创、切开引流和拔甲术, 用 4 000 U 糜蛋白酶环形封闭, 五步蛇毒血清 8 000 U 静脉滴注 (静滴), 季德胜蛇药片外敷创口联合口服抗毒, 氢化可

的松 20 mg 抗炎, 头孢他啶及左氧氟沙星抗感染, 同时注射马破伤风免疫球蛋白, 并给予消肿等对症处理。伤后第 2 日复查实验室指标, 血小板计数 (PLT) 低至 $2 \times 10^9/L$, 其余指标均无异常。再予静滴 2 次抗五步蛇毒血清 8 000 U, 并加用抗蝮蛇毒血清 6 000 U 治疗, 激素和抗菌药物方案同前。经上述治疗后, 患肢疼痛肿胀逐渐缓解, 5 月 21 日将激素改为地塞米松 20 mg 抗炎。5 月 26 日复查实验室指标: WBC $7.7 \times 10^9/L$, 血红蛋白 (Hb) 117 g/L, PLT $37 \times 10^9/L$, 将激素改为醋酸泼尼松片 30 mg 治疗。

伤后第 10 日 (2018 年 5 月 29 日), 患者晨起时出现头晕、乏力、发热、寒战, T 39 °C, 伴胸闷心悸、恶心呕吐, 呕吐物为胃内容物, 伴腰痛, 排血尿 1 次。实验室检查显示: WBC $14.3 \times 10^9/L$, Hb 99 g/L, 总胆红素 (TBil) 210.5 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 (IBil) 162.9 $\mu\text{mol/L}$, 乳酸脱氢酶 (LDH) $14.09 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清肌酐 (SCr) 44.2 $\mu\text{mol/L}$ 。当地医院给予甘草酸苷保肝治疗。伤后第 11 日患者出现意识模糊, WBC $19.6 \times 10^9/L$, Hb 76 g/L, PLT $71 \times 10^9/L$, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 161 U/L, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 97 U/L, LDH $19.0 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$, SCr 正常; 腹部 B 超提示肝脾肿大。应患者家属要求, 于当日 15:48 转至本院急诊科治疗。本院入院查体: T 36.9 °C, P 121 次/min, 呼吸频率 (RR) 29 次/min, BP 105/62 mmHg, 10 L/min 储氧面罩给氧下脉搏血氧饱和度 0.92; 患者意识模糊, 烦躁不安, 双侧瞳孔等大, 对光反射灵敏, 全身皮肤巩膜黄染, 双下肺野闻



注: PE 为血浆置换, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, EICU 为急诊重症监护病房

图 1 1 例 44 岁男性毒蛇咬伤致迟发性溶血患者病程时间轴图

及少许湿啰音;心律齐,未闻及杂音;右手中指创面紫黑干燥,右前臂大片青紫。复查血常规显示:WBC $51.82 \times 10^9/L$, Hb 26 g/L, PLT $79 \times 10^9/L$;凝血功能检查显示:凝血酶原时间(PT)24.7 s,活化部分凝血活酶时间(APTT)33 s,纤维蛋白原(Fib)15.6 s, D-二聚体 $>20 \text{ mg/L}$;血生化检查显示:ALT 1740 U/L, SCr $156 \mu\text{mol/L}$;动脉血气分析:pH 值 7.25,碳酸氢根(HCO_3^-)6.7 mmol/L,血乳酸(Lac) $>12 \text{ mmol/L}$;尿常规:尿液呈红色、尿隐血(+),尿蛋白(++),红细胞 3 个 μL 。遂以“毒蛇咬伤、溶血性贫血、急性肝功能衰竭、急性肾功能不全”收住本院急诊重症监护病房(EICU)。

入院后给予美罗培南抗感染,异甘草酸镁注射液(天晴甘美)、门冬氨酸鸟氨酸注射液(雅博司)、乙酰半胱氨酸保肝退黄治疗,输注血浆、悬浮红细胞及洗涤红细胞改善贫血,血浆置换(PE)及床旁连续性肾脏替代治疗(CRRT)血液净化。入院 2 h 患者出现呼吸困难,RR 40 次/min,血氧饱和度降至 0.85, BP 105/62 mmHg,双侧瞳孔对光反射迟钝,立即给予经口气管插管接呼吸机辅助通气。至第 2 日早晨(5月31日 08:04)患者意识转清楚,复查血常规:WBC $33.98 \times 10^9/L$, Hb 68 g/L, PLT $61 \times 10^9/L$;肝功能指标:ALT 3937 U/L, AST 7603 U/L, TBil $162 \mu\text{mol/L}$, IBil $100 \mu\text{mol/L}$, SCr 133 mmol/L ;动脉血气分析:代谢性酸中毒较前好转;溶血指标:游离 Hb 1290.4 mg/L ;直接抗人球蛋白试验呈阳性,间接抗人球蛋白试验呈弱阳性;蔗糖溶血试验及酸化血清溶血试验(Ham 试验)均呈阴性;异常红细胞形态示球形红细胞多见,多染性红细胞偏多;LDH $179.24 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 。经血液内科会诊考虑为蛇毒所致急性溶血和弥散性血管内凝血(DIC),加用甲泼尼龙 60 mg 抗炎,静脉注射丙种球蛋白 20 g 治疗溶血,并加强保肝治疗。

经上述治疗后,患者各项指标均逐渐好转,于入院第 5 日(6月3日)停止 PE,共行 4 次。入院第 6 日(6月4日)游离 Hb 降至正常水平(32 mg/L), WBC $11.28 \times 10^9/L$, Hb 86 g/L, PLT $114 \times 10^9/L$,停用丙种球蛋白。SCr $126 \mu\text{mol/L}$,尿量可,尿液呈清黄色,停止 CRRT。患者脱机状态下呼吸平稳,当日拔除气管插管。入院第 7 日(6月5日)将甲泼尼龙减量为 30 mg。6月7日复查 Hb 76 g/L, WBC 及 PLT 恢复正常水平,提示溶血症状明显好转,激素改口服甲泼尼龙片(美卓乐)4 mg、每日 3 次,抗菌药物改为头孢他啶。激素减量和抗菌药物降级后第 2 日,患者体温升高至 38.3℃, Hb 再次出现下降趋势, TBil、IBil、LDH 及游离 Hb 均再次上升,考虑再发溶血,遂再次将激素改为甲泼尼龙 60 mg 抗

炎,头孢哌酮舒巴坦钠(舒普深)抗感染。入院第 13 日(6月11日)患者病情稳定,转至普通病房。入院第 16 日(6月14日)复查血常规显示:WBC $10.0 \times 10^9/L$,红细胞计数(RBC) $3.39 \times 10^{12}/L$, Hb 103 g/L, LDH $4.31 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,遂将甲泼尼龙减量至 40 mg 静滴。第 21 日(6月19日)复查 LDH $3.47 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$,改为口服美卓乐 8 mg 每日 3 次,停用舒普深抗感染。入院第 24 日(6月22日)患者病情好转,嘱美卓乐 4 mg、每日 3 次口服出院,门诊随访治疗,激素逐步减量,至伤后 2 个月复查血常规:WBC $6.25 \times 10^9/L$, RBC $4.26 \times 10^{12}/L$, Hb 129 g/L, PLT $239 \times 10^9/L$,游离 Hb $<20 \text{ mg/L}$,肝肾功能无异常,停用激素。

2 讨论

蛇毒是一种由毒蛇毒腺分泌的生物毒素,其主要毒性成分是具有酶活性的多肽和蛋白质,在人体内经淋巴和血液循环途径扩散,可引起局部及全身中毒症状。蛇毒可对多系统器官产生损害,毒素类型可分为神经毒、血液毒及细胞毒^[1]。根据本例患者的蛇咬伤史,咬伤后伤口肿胀、剧痛,并有肿胀向肢体近端蔓延的临床特点,早期实验室检查以 PLT 明显减少为主要特征,第 10 天患者在当地住院期间出现急性溶血,可基本明确该蛇毒具有血液毒类毒素。

蛇毒导致溶血的机制目前尚无系统阐述,可能与以下因素有关:①蛇毒中磷脂酶 A2(PLA2)及其同工酶可水解各种磷脂类,削弱红细胞膜的稳定性^[2]。②细胞毒素可作用在细胞膜上,导致膜结构改变,增加其渗透性和脆性,也可直接溶解红细胞,引起溶血和重要组织器官的细胞坏死及功能障碍^[3]。③微血管中的血液流动对红细胞施加后力学应变加速溶血^[4]。

蛇咬伤所致溶血类型可有以下几种类型:①微血管性溶血性贫血(MAHA)是蛇咬伤所致最常见的溶血类型,系微血管内皮损伤导致纤维蛋白沉积和 PLT 聚集而形成微血栓,当红细胞通过受损微血管时,受到机械损伤而破裂溶血^[5]。②蛇毒致免疫性溶血,系红细胞表面结合抗红细胞抗体和补体导致红细胞膜裂解,通常需要至少 7~10 d 才能引起溶血,且治疗时间较长,需要持续服用数月免疫抑制药物^[6]。③抗蛇毒血清相关性溶血,多价抗蛇毒血清在免疫荧光显微镜下可观察到抗人红细胞抗体的存在^[7]。

蛇毒中毒的常规治疗包括伤口局部切开引流排毒、糜蛋白酶封闭处理、破伤风抗毒素注射、季胜德蛇毒片应用等。目前抗蛇毒血清被公认为治疗毒蛇咬伤的首选特效解毒药,治疗上遵循早期、足量应用,必要时联合应用的治疗

原则^[8-9]。乐冬友等^[10]报道, 五步蛇伤患者入院时 PLT 与所需抗蛇毒血清的总量呈负相关; 已应用抗蛇毒血清治疗前提下, 蛇咬伤后数小时内患者平均 PLT 仍较低, 则提示抗蛇毒血清的用量不足或效果不佳。本例患者被咬伤后, 当地医院予抗五步蛇毒血清 8 000 U 每日 2 次, 第 2 日 PLT 降至 $2 \times 10^9/L$, 再予 2 次抗五步蛇毒血清 8 000 U, 并加用抗蝮蛇毒血清 6 000 U 治疗, 但后续 1 周 PLT 仍未见明显好转。

血液净化治疗在清除血液毒素方面效果甚佳。其中 PE 是一种用来清除血液中大分子物质的血液净化疗法。PE 在蛇毒中毒, 尤其在常规应用抗蛇毒血清治疗效果较差的严重患者救治应用中, 无论是与蛋白质、血脂结合的毒素, 还是溶解在血浆中的游离毒素, PE 都可以将其清除, 且越早进行 PE, 效果越好, 所需置换的血浆量及次数越少, 越能更彻底地清除毒素^[11-13]。CRRT 可有效应对非肾脏疾病或肾功能损害的重症状态, 具有稳定内环境、免疫调节及对器官功能不全的支持作用等。本例患者在伤后第 10 日突发急性溶血、急性肝肾功能不全, 转至本院立即给予 PE 及 CRRT 后, SCr、ALT 和 TBil 均有明显下降, 凝血等指标均趋于好转。

其他治疗方法包括大剂量激素对毒素引起的溶血、组织损伤、炎症反应等有效, 抗菌药物防治感染、输血输液补充血容量及各种保护和改善重要器官功能、稳定内环境、防治并发症等对症处理, 均在蛇咬伤的综合救治中起到关键作用, 必要时可加用中药^[14], 采用负压封闭引流 (VSD)^[15-16]。

本例患者为 45 岁男性, 被不明毒蛇咬伤 7 h 后至当地医院, 给予注射抗蛇毒血清及创口清创等常规处理, 住院期间在伤后第 10 日出现急性溶血转至本院治疗。

本例为急诊蛇咬伤罕见病例, 诊疗过程中的不足在于无法明确具体蛇种, 导致无法更有针对性地进行抗蛇毒治疗, 以及治疗过程中激素减量过快导致溶血再次加重。因此得出经验: ① 对于蛇咬伤患者, 应首先明确蛇种。② 对于不能明确种类的毒蛇咬伤患者, 应早期明确诊断和评估病情, 注意发现潜在急症如溶血, 并予以早期及时的处理。③ 对于抢救蛇咬伤致蛇毒中毒的急危重症患者, 血液净化是除一般治疗外的一种迅速、有效的抢救措施。④ 蛇咬伤致溶血患者应早期、足量、足疗程地应用激素治疗。

综上所述, 在看似临床表现较轻或无特殊患者的救治上, 临床医生仍不能放松警惕, 应认真评估病情, 关注病情发展, 及时发现潜在的危险, 予以及时正确的救治措施, 从而提高治愈率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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]. 中国急救医学, 2018, 38 (12): 1026-1034. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.12.002.
- [2] The Chinese Snake Bite Treatment Expert Consensus Group. Consensus of Chinese experts on snake bite treatment in 2018 [J]. Chin J Crit Care Med, 2018, 38 (12): 1026-1034. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.12.002.
- [3] Teixeira CF, Landucci EC, Antunes E, et al. Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A2 [J]. Toxicon, 2003, 42 (8): 947-962. DOI: 10.1016/j.toxicon.2003.11.006.
- [4] Ma D, Armugam A, Jeyaseelan K. Cytotoxic potency of cardiotoxin from *Naja sputatrix*: development of a new cytolytic assay [J].

- Biochem J, 2002, 366 (Pt 1): 35-43. DOI: 10.1042/BJ20020437.
- [4] Arce-Bejarano R, Lomonte B, Gutiérrez JM. Intravascular hemolysis induced by the venom of the Eastern coral snake, *Micrurus fulvius*, in a mouse model: identification of directly hemolytic phospholipases A2 [J]. Toxicon, 2014, 90: 26-35. DOI: 10.1016/j.toxicon.2014.07.010.
- [5] Namal Rathnayaka R, Kularatne S, Ranathunga AN, et al. Prolonged coagulopathy, ecchymoses, and microangiopathic hemolytic anemia following hump-nosed Pit Viper (*Hypnale hypnale*) bite in Sri Lanka [J]. Wilderness Environ Med, 2017, 28 (3): 253-258. DOI: 10.1016/j.wem.2017.05.005.
- [6] Lenske E, Padula AM, Leister E, et al. Severe haemolysis and spherocytosis in a dog envenomed by a red-bellied black snake (*Pseudechis porphyriacus*) and successful treatment with a bivalent whole equine IgG antivenom and blood transfusion [J]. Toxicon, 2018, 151: 79-83. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.07.005.
- [7] León G, Rodríguez MA, Rucavado A, et al. Anti-human erythrocyte antibodies in horse-derived antivenoms used in the treatment of snakebite envenomations [J]. Biologicals, 2007, 35 (1): 5-11. DOI: 10.1016/j.biologicals.2005.11.011.
- [8] Brvar M, Kurtović T, Grenc D, et al. Vipera ammodytes bites treated with antivenom ViperaTAB: a case series with pharmacokinetic evaluation [J]. Clin Toxicol (Phila), 2017, 55 (4): 241-248. DOI: 10.1080/15563650.2016.1277235.
- [9] 龚旭初, 张允申, 陈海东, 等. 季德胜蛇药治疗蝮蛇咬伤 100 例临床研究 [J]. 上海医药, 2018, 39 (z1): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2018.z1.005.
- Gong XC, Zhang YS, Chen HD, et al. Clinical study on the treatment of 100 cases of *Agkistrodon halys* bite with Jidesheng snake medicine [J]. Shanghai Med Pharm J, 2018, 39 (z1): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2018.z1.005.
- [10] 乐冬友, 徐自强, 王志英. 血小板计数在五步蛇咬伤中的临床意义 [J]. 蛇志, 2010, 22 (2): 110-111. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2010.02.008.
- Yue DY, Xu ZQ, Wang ZY. Clinical significance of platelet count in *Agkistrodon acutus* bite patients. [J] J Snake, 2010, 22 (2): 110-111. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2010.02.008.
- [11] 储莉, 赵晓东, 刘红升, 等. 极危重型蝮蛇伤凝血功能障碍患者血浆置换治疗的临床研究 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17 (10): 752-755. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.10.004.
- Chu L, Zhao XD, Liu HS, et al. Clinical studies of plasma exchange treatment of severe type viper injured patients with blood coagulation dysfunction [J]. J Clin Emerg, 2016, 17 (10): 752-755. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.10.004.
- [12] 朱惠军. 合理选择血液净化方式治疗蝮蛇咬伤中毒 7 例 [J]. 蛇志, 2009, 21 (3): 215-216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2009.03.021.
- Zhu HJ. Seven cases of *Agkistrodon halys* bite poisoning treated by blood purification [J]. J Snake, 2009, 21 (3): 215-216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2009.03.021.
- [13] 王凌峰, 范莉华, 吕灵杰, 等. 血浆置换在毒蛇咬伤患者救治中的应用 [J]. 中国输血杂志, 2013, 26(4): 381-382.
- Wang LF, Fan LH, Lyu LJ, et al. Application of plasma exchange in the treatment of snake bites [J]. Chin J Blood Transfus, 2013, 26 (4): 381-382.
- [14] 王晓燕, 王允生. 毒蛇咬伤的中医药治疗 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (2): 122-124. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.02.032.
- Wang XY, Wang YS. Chinese medicine treatment of snake bite [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2005, 12 (2): 122-124. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.02.032.
- [15] 郑志鹏, 陈功雷, 梁伟, 等. VSD 负压吸引排毒术在危重型毒蛇咬伤中的临床应用 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (11): 1026-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.013.
- Zheng ZP, Chen GL, Liang W, et al. Clinical application of VSD negative pressure aspiration and detoxification in severe snake bite [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (11): 1026-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.013.
- [16] 张莹. 负压封闭治疗技术治疗毒蛇咬伤患者的临床价值 [J]. 中外医学研究, 2019, 17 (26): 127-128. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.26.056.
- Zhang Y. Clinical value of negative pressure sealing therapy for patients with venomous snake bites [J]. Chin Foreign Med Res, 2019, 17 (26): 127-128. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.26.056.

(收稿日期: 2019-09-12)