

· 老年多器官疾病专栏 ·

糖皮质激素在老年患者蝮蛇咬伤致全身炎症反应综合征及多器官功能损伤中的应用价值

苏 琴, 刘红升, 党 伟, 门保忠, 袁晓玲, 果应菲, 陈春鸣, 张建波, 秦宇红, 张 宪, 姚咏明, 赵晓东*

(解放军总医院第一附属医院急救部, 北京 100048)

【摘要】目的 探讨小剂量氢化可的松琥珀酸钠在老年患者蝮蛇咬伤全身炎症反应综合征(SIRS)及多器官功能损伤中的应用价值。**方法** 采用前瞻性研究方法, 选择2009年4月至2013年4月我科收治的合并SIRS和多器官功能受损的蝮蛇咬伤老年患者60例, 随机分为对照组和治疗组($n=30$), 两组均给予常规程序化治疗, 治疗组加用小剂量氢化可的松琥珀酸钠, 测定两组患者治疗前及治疗后1, 3, 5d的炎症相关指标及血生化指标。**结果** 治疗前两组各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 对照组肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)治疗后第3天差异有统计学意义($P<0.05$), 体温(T)、脉搏(P)、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)和乳酸脱氢酶(LDH)第5天出现统计学差异($P<0.05$); 治疗组T, CK和CK-MB在第1天时差异即有统计学意义($P<0.05$), WBC, CRP, AST, ALT和LDH在第3天时差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组与对照组间各项指标比较, 3d时CK和CK-MB差异有统计学意义($P<0.05$), 5d时AST, ALT和LDH差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小剂量氢化可的松琥珀酸钠能减轻老年患者蝮蛇咬伤的炎症反应, 对重要器官的功能有一定的保护作用。

【关键词】 老年人; 蛇咬伤; 糖皮质激素类; 全身炎症反应综合征; 多脏器功能损伤

【中图分类号】 R646.2; R692

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00183

Glucocorticoid for treatment of systemic inflammatory reaction syndrome and multiple-organ functional impairment in elderly patients after viper snake bite

SU Qin, LIU Hong-Sheng, DANG Wei, MEN Bao-Zhong, YUAN Xiao-Ling, GUO Ying-Fei, CHEN Chun-Ming, ZHANG Jian-Bo, QIN Yu-Hong, ZHANG Xian, YAO Yong-Ming, ZHAO Xiao-Dong*

(Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of small dose of hydrocortisone sodium succinate in the treatment of systemic inflammatory reaction syndrome(SIRS) and multiple organ functional impairment in the elderly patients after viper snake bite. **Methods** A prospective trial was conducted on 60 elderly patients with SIRS and multiple organ functional impairment after viper snake bite admitted in our department from April 2009 to April 2013. They were randomly allocated into a control and a treatment group, with 30 patients in each group. Conventional treatment procedures were given to the patients in both groups. Additional low-dose of hydrocortisone sodium succinate was used to the patients in the treatment group. Inflammation-related indicators and clinical biochemical indices were determined for those patients before and in 1, 3, and 5d after the treatment. **Results** Before the treatment, there was no significant difference in above indicators between the 2 groups($P>0.05$). In the control group, significant differences were found in creatine kinase(CK) and CK isoenzyme(CK-MB) levels at 3d after the treatment and before the treatment($P<0.05$). While the differences in temperature(T), pulse(P), white blood cell(WBC), C-reactive protein(CRP), aspartate transaminase(AST), alanine transaminase(ALT) and lactate dehydrogenase(LDH) levels were seen at 5d after the treatment($P<0.05$). In the treatment group, the differences in T, and levels of CK and CK-MB were found at 1d after the treatment($P<0.05$), while those in WBC, CRP, AST, ALT and LDH levels were seen at 3d after the treatment($P<0.05$). Comparing the results from the control and the treatment groups, the statistical significant differences in CK and CK-MB levels appeared at 3d after treatment($P<0.05$), while those in AST, ALT and LDH levels at 5d

收稿日期: 2013-07-17; 修回日期: 2013-09-22

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目(973项目: 2005CB522602)

通信作者: 赵晓东, E-mail: zxd63715@126.com

after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Low dose of hydrocortisone sodium succinate attenuates SIRS in the elderly patients after viper snake bite, and exerts protective effect on the functions of important organs.

【Key words】 aged; snake bites; glucocorticoids; systemic inflammatory response syndrome; multiple organ functional impairment

This work was supported by the National Key Basic Research Development Program (973 Program, 2005CB522602).

Corresponding author: ZHAO Xiao-Dong, E-mail: zxd63715@126.com

蝮蛇毒素是混合毒素,包括神经毒素和血液毒素,人被咬伤之后,不仅可引起局部严重的炎症反应,还可造成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS)、重要器官功能受损,病情严重者可出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)危及患者的生命^[1]。我科作为北方地区蛇咬伤救治中心,每年收治大量的蛇咬伤患者,救治成功率高。虽然 ≥ 60 岁的老年人群比例较低,仅占就诊人数的12.3%,但发生SIRS和器官功能损伤的比例相对较高。近年研究发现^[2,3],小剂量糖皮质激素可以抑制SIRS及严重脓毒症时的炎症反应,对重要器官的功能有保护作用。基于此类研究结果,本文采用前瞻性研究方法,选择合并SIRS及器官功能受损的老年蝮蛇咬伤患者为研究对象,旨在进一步探讨小剂量糖皮质激素是否可抑制老年蝮蛇咬伤患者的炎症反应,对机体重要器官功能有无保护作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选择解放军总医院第一附属医院自2009年4月至2013年4月收治的老年蝮蛇咬伤患者60例,年龄 ≥ 60 岁,平均年龄67.2岁,男性36例,女性24例。随机分为两组,治疗组与观察组各30例。受伤部位下肢38例,上肢22例,伤后至就诊时间2~38h。诊断依据:(1)有明确的蝮蛇咬伤史;(2)局部症状见毒牙痕,伤口局部剧痛,患肢明显肿痛,范围超过2个大关节,可有片状皮下出血性瘀斑、血泡;(3)全身症状包括头晕、视物模糊、发热、四肢无力、恶心、呕吐等,严重者伴有胸闷、气促、心悸、血尿;(4)患者均符合1991年美国胸内科医师学会/重症监护医学协会(ACCP/SCCM)提出的SIRS诊断标准^[4],同时伴有不同程度的器官功能损伤。排除有冠心病、风心病、肾病、肝病者。两组患者性别、年龄、就诊时间及伤肢部位,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的一般资料见表1。

1.2 治疗方法

治疗组和对照组来院后均给予常规程序化治疗,具体步骤如下:(1)清创,用过氧化氢(双氧水)反复冲洗伤口,伤口局部给予三棱针穿刺排毒;(2)封闭,

应用1%利多卡因加糜蛋白酶加地塞米松伤口局部及伤口周围3~5cm处皮下环形封闭,分解毒素;(3)抗蝮蛇毒血清6000U,静脉滴注,中和毒素;(4)抗生素防止感染;(5)破伤风抗毒素预防破伤风;(6)中药治疗,季德胜蛇药片内服外敷。治疗组在此基础上加用氢化可的松琥珀酸钠200mg,静脉滴注,每天1次。

1.3 检测方法

两组患者均于治疗前及治疗后1, 3, 5d晨起记录体温(temperature, T)、脉搏(pulse, P)、呼吸(respiration, R),观察患肢局部肿痛好转情况,并采集静脉血,检测血常规白细胞计数(white blood cell, WBC),分离血清后检测血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB, CK-MB)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(creatinine, Cr)的水平。

1.4 统计学处理

实验数据采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验或方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症相关指标比较

治疗前两组患者炎症相关指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组各时段T, P, R, WBC和CRP均逐渐下降。与治疗前比较,对照组T, P, WBC和CRP在治疗后5d差异具有统计学意义($P < 0.05$),而治疗组T在1d时差异即具有统计学意义($P < 0.05$),P, WBC和CRP于3d时差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组R在治疗前后比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,治疗组1d时T差异有统计学意义($P < 0.05$),3d时WBC和CRP差异有统计学意义($P < 0.05$),5d时P差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

2.2 两组患者治疗前后各时段临床生化指标比较

治疗前两组患者各项临床生化指标比较差异均

无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 治疗后两组各时段监测指标均逐渐下降。与治疗前比较, 对照组 CK 及 CK-MB 于治疗后第 3 天时差异有统计学意义, AST, ALT 与 LDH 于第 5 天时差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 治疗组各时段与治疗前比较, CK 和 CK-MB 于第 1 天出现统计学差异 ($P < 0.05$) , AST, ALT 和 LDH 于第 3 天出现统计学差异 ($P < 0.05$) ; 两组 BUN 和 Cr 在治疗前后比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 治疗组与对照组比较, 3d 时 CK 和 CK-MB 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) , 5d 时 AST, ALT 与 LDH 差异有

统计学意义 ($P < 0.05$) , 两组 BUN 和 Cr 各时段比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3) 。

3 讨 论

我国各省都有毒蛇, 大部分集中于长江以南、西南各省, 现有已知蛇类 174 种, 毒蛇 48 种, 蝮蛇是我国剧毒蛇类中分布最广的一种。人被毒蛇咬伤之后, 毒液由毒牙注入体内, 迅速由淋巴管进入血液, 造成患肢局部剧痛和全身中毒症状。蛇毒由多肽和多种酶组成, 蝮蛇蛇毒含有神经毒素、细胞毒、

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups ($n = 30$)

Group	Male/Female(n/n)	Age(years, $\bar{x} \pm s$)	Treatment time(h, $\bar{x} \pm s$)	Bite site(upper/lower extremity, n/n)
Control group	18/12	65.9 $\pm$ 8.1	11.8 $\pm$ 9.3	16/14
Treatment group	19/11	67.1 $\pm$ 7.8	12.5 $\pm$ 8.6	18/12

表 2 两组患者治疗后各时段炎症相关指标与治疗前比较
Table 2 Inflammation-related indicators before and after treatment in two groups ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

Group	Index	Before treatment	After treatment		
			1d	3d	5d
Control group	T($^{\circ}\text{C}$)	37.5 $\pm$ 2.5	37.1 $\pm$ 2.0	36.7 $\pm$ 1.5	36.2 $\pm$ 1.7*
	P(beats/min)	103.9 $\pm$ 10.7	99.4 $\pm$ 8.1	90.6 $\pm$ 9.0	84.1 $\pm$ 8.1*
	R(times/min)	21.6 $\pm$ 4.7	18.6 $\pm$ 5.2	17.3 $\pm$ 6.7	15.6 $\pm$ 5.4
	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	14.8 $\pm$ 4.6	12.3 $\pm$ 3.7	10.3 $\pm$ 3.7	8.7 $\pm$ 3.2*
	CRP(mg/L)	95.4 $\pm$ 36.7	82.7 $\pm$ 34.2	63.4 $\pm$ 21.4	46.8 $\pm$ 11.4*
Treatment group	T($^{\circ}\text{C}$)	37.4 $\pm$ 2.1	36.2 $\pm$ 1.9* [#]	36.1 $\pm$ 1.3*	36.0 $\pm$ 0.9*
	P(beats/min)	105.7 $\pm$ 9.3	96.4 $\pm$ 7.7	82.6 $\pm$ 6.2*	77.1 $\pm$ 7.6* [#]
	R(times/min)	20.6 $\pm$ 3.8	18.3 $\pm$ 4.2	15.9 $\pm$ 5.3	14.6 $\pm$ 7.1
	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	15.1 $\pm$ 3.6	12.8 $\pm$ 2.9	8.3 $\pm$ 4.1* [#]	7.6 $\pm$ 2.5*
	CRP(mg/L)	89.4 $\pm$ 31.5	65.5 $\pm$ 36.1	21.9 $\pm$ 23.7* [#]	6.8 $\pm$ 11.4*

T: temperature; P: pulse; R: respiration; WBC: white blood cell; CRP: C-reactive protein; compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [#] $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗后各时段临床生化指标与治疗前比较
Table 3 Clinical biochemical indicators before and after treatment in two groups ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

Group	Index	Before treatment	After treatment		
			1d	3d	5d
Control group	AST(U/L)	112.5 $\pm$ 25.7	108.4 $\pm$ 18.9	91.5 $\pm$ 13.5	77.4 $\pm$ 13.2*
	ALT(U/L)	98.3 $\pm$ 28.1	92.5 $\pm$ 22.7	86.2 $\pm$ 20.1	72.8 $\pm$ 17.3*
	LDH(U/L)	719.5 $\pm$ 53.2	689.6 $\pm$ 48.4	534.1 $\pm$ 29.6	449.4 $\pm$ 43.4*
	CK(U/L)	916.7 $\pm$ 33.4	821.4 $\pm$ 23.7	745.8 $\pm$ 31.4*	622.3 $\pm$ 18.5
	CK-MB(U/L)	26.3 $\pm$ 5.7	24.1 $\pm$ 4.4	18.3 $\pm$ 4.9*	15.9 $\pm$ 6.8
	BUN(mmol/L)	27.1 $\pm$ 5.2	24.3 $\pm$ 4.8	20.7 $\pm$ 3.8	15.6 $\pm$ 4.2
	Cr(mmol/L)	301.5 $\pm$ 13.8	264.2 $\pm$ 18.1	209.1 $\pm$ 16.4	152.4 $\pm$ 9.4
Treatment group	AST(U/L)	114.3 $\pm$ 31.1	97.2 $\pm$ 28.4	78.3 $\pm$ 23.7*	48.6 $\pm$ 18.8* [#]
	ALT(U/L)	93.1 $\pm$ 34.1	84.7 $\pm$ 32.7	68.2 $\pm$ 23.3*	41.2 $\pm$ 18.5* [#]
	LDH(U/L)	783.2 $\pm$ 61.7	664.1 $\pm$ 35.7	463.5 $\pm$ 37.4*	231.5 $\pm$ 44.3* [#]
	CK(U/L)	1045.7 $\pm$ 38.7	750.3 $\pm$ 21.7*	434.6 $\pm$ 17.7* [#]	276.4 $\pm$ 16.0*
	CK-MB(U/L)	25.8 $\pm$ 4.7	18.3 $\pm$ 3.2*	15.4 $\pm$ 3.7* [#]	12.2 $\pm$ 2.6*
	BUN(mmol/L)	26.3 $\pm$ 4.6	21.3 $\pm$ 3.9	15.1 $\pm$ 3.4	8.7 $\pm$ 2.4**
	Cr(mmol/L)	319.8 $\pm$ 17.4	245.7 $\pm$ 15.4	106.1 $\pm$ 14.7	71.5 $\pm$ 9.8

ALT: alanine transaminase; AST: aspartate transaminase; LDH: lactate dehydrogenase; CK: creatine kinase; CK-MB: creatine kinase MB; BUN: blood urea nitrogen; Cr: creatinine. Compared with before treatment, * $P < 0.05$; compared with control group, [#] $P < 0.05$

血液毒素、磷脂酶A等多种毒性成分,具有广泛的生物活性。按毒理作用机制不同,主要分为神经毒素和血液毒素^[5,6]。这些毒素随血液循环至全身各组织器官,不仅可引起局部严重的炎症反应,还可造成SIRS及重要器官功能受损,病情严重者可出现MODS。由于老年人各器官储备功能较差,蛇咬伤后较青壮年更容易出现SIRS及器官功能受损。

SIRS是1992年ACCP/SCCM会议中提出的概念,它独立于其他病因,是机体在感染和非感染因素作用下炎症反应失衡,大量炎症介质激活释放,导致组织、器官损伤的结果^[4]。蝮蛇咬伤致SIRS,除了毒素本身的作用以外,还有可能是由于毒素引起的神经内分泌应激性变化,机体在应激状态时可引起促肾上腺皮质激素分泌、儿茶酚胺释放增加、肾上腺素能受体失敏。应激反应时各器官血管收缩,无氧酵解增加,收缩的血管重新开放,造成缺血再灌注损伤,释放多种炎症介质,引起SIRS发生^[7]。如果SIRS没有得到良好的控制,病变进一步发展可造成器官功能损害,继之衰竭,甚至危及患者的生命。

糖皮质激素可以稳定细胞膜、溶酶体膜及肥大细胞膜,减轻脱颗粒反应,减少组胺的释放。同时能诱导细胞合成多种磷脂酶A2抑制蛋白,减少花生四烯酸的释放,防止中性粒细胞活化和内皮细胞损害,抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、氧自由基、前列腺素等炎症介质的释放,从而起到保护脏器功能的作用。氢化可的松琥珀酸钠是临床上常用的短效糖皮质激素,具有广泛的抗炎作用,可对抗机体的过度炎症反应,下调炎症因子的表达和作用,临床应用广泛,在蛇咬伤的治疗中也有重要地位,可明显减轻患肢局部的炎症反应。近期研究发现^[8,9],小剂量糖皮质激素对SIRS、严重脓毒症时的炎症反应有抑制作用,能保护严重脓毒症患者的器官功能。基于此类研究结果,本文探讨了小剂量氢化可的松琥珀酸钠用于合并SIRS和多器官功能损伤的老年蝮蛇咬伤患者。结果发现,与对照组比较,治疗组中T在1d时出现统计学差异;P, WBC, CRP, CK和CK-MB于3d时差异有统计学意义;5d时AST, ALT与LDH差异有统计学意义,说明小剂量糖皮质激素能抑制全身炎症反应,加快病情恢复,对心脏、肝脏有一定的保护作用。而治疗组中R, BUN, Cr与对照组比较差异无统计学意义,可能与本研究包含的病例数较少有关。

我科作为北方地区蛇咬伤救治中心,每年收治大量的蝮蛇咬伤患者,经过多年的临床实践和研究,已经形成一套行之有效的程序化综合性治疗措施,救治成功率高,其中糖皮质激素的应用是重要治疗措施之一,可缓解中毒症状,消除对蛇毒的过敏反应,促进病情恢复。我科病历资料总结发现,蝮蛇咬伤后心肌、肝、肾损伤的发生率分别为21.9%, 11.7%和5.5%,肾损伤中80%的患者表现为蛋白尿阳性。虽然≥60岁的老年患者较少,但出现心肌、肝、肾损害的比例较高,分别达到26.8%, 22.3%和8.9%。本文得出的结论基于小样本病例,初步证明小剂量应用糖皮质激素可抑制老年蛇咬伤患者的SIRS反应,对重要器官有一定的保护作用,但由于病例数较少,尚须大规模高质量的随机对照研究来进一步证实。

【参考文献】

- [1] 赵晓东, 孙荣距, 苏 琴, 等. 乌司他丁对严重蝮蛇咬伤脏器损害及全身炎症反应的抑制作用[J]. 中国急救医学, 2011, 31(8): 676-679.
- [2] Wang JL, Zhang JJ, Qiu SH, *et al.* Research of xuebijing injection combined with glucocorticoid in treating dermatitis medicamentosa like of trichloroethylene with systemic inflammatory response syndrome[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2012, 30(1): 66-67.
- [3] Goodwin JE, Feng Y, Velazquez H, *et al.* Endothelial glucocorticoid receptor is required for protection against sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(1): 306-311.
- [4] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 867-874.
- [5] 苏 琴, 袁晓玲, 刘红升, 等. 血必净对蝮蛇咬伤后心肌损伤患者的保护作用[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(2): 77-79.
- [6] 周文军, 徐炳兴, 唐 敏, 等. 中西医结合治疗蝮蛇咬伤1576例体会[J]. 蛇志, 2008, 20(4): 264-266.
- [7] 谢 吟, 符秋红. 蝮蛇咬伤病人中毒程度与血清C反应蛋白的关系[J]. 华南大学学报医学版, 2008, 36(3): 346-349.
- [8] 林勇军, 熊 滨, 吕立文, 等. 小剂量氢化可的松治疗脓毒症休克的临床研究[J]. 广西医学, 2011, 6(33): 653-656.
- [9] Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, *et al.* Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia[J]? Curr Infect Dis Rep, 2013, 15(2): 158-166.

(编辑: 张青山)