

毒蛇咬伤局部组织坏死结局影响因素研究进展

李文涛

右江民族医学院附属医院临床医学院 广西 百色 533000

摘要: 毒蛇咬伤是热带和亚热带农村地区被忽视的公共卫生问题,在我国也有较高的致死、致残率,其引发的局部组织坏死是血循毒和混合毒类毒蛇咬伤的严重并发症。本文回顾了毒蛇咬伤致局部组织坏死的相关研究进展,分析了常见致局部组织坏死的蛇种及蛇毒类型对局部组织的作用,阐述了毒学和细胞学机制,包括蛇毒酶破坏组织、炎症反应过度激活、细胞凋亡与坏死、微循环障碍等。介绍了早期剧烈疼痛、肿胀和晚期组织坏死、溃疡、感染等临床表现及不同临床干预的影响,还探讨了新型抗蛇毒药物研发、基因治疗等最新治疗方法及策略。目前临床干预手段各有利弊,未来应致力于开发更精准快速的诊断技术,加速新型治疗方法的临床转化,完善综合治疗策略,以提升毒蛇咬伤的救治水平,降低致残率和死亡率。

关键词: 毒蛇咬伤;局部组织坏死;蛇毒类型;临床干预;治疗策略

Progress on Factors Influencing the Outcome of Local Tissue Necrosis in Snake Bites

Wentao Li

Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000

Abstract: Snake bites are an overlooked public health issue in rural tropical and subtropical areas, with a high mortality and disability rate in our country. The local tissue necrosis caused by them is a serious complication of bites from venomous snakes of the blood-circulating and mixed venom types. This article reviews the research progress related to local tissue necrosis caused by snake bites, analyzes the common snake species and types of venom that lead to local tissue necrosis, and elaborates on the toxicological and cellular mechanisms, including tissue destruction by snake venom enzymes, excessive activation of inflammatory responses, apoptosis and necrosis, and microcirculation disorders. It introduces early severe pain, swelling, and late-stage tissue necrosis, ulcers, infections, and the impact of different clinical interventions. It also discusses the latest treatment methods and strategies, such as the development of new antivenom drugs and gene therapy. Currently, clinical intervention methods each have their pros and cons, and future efforts should focus on developing more precise and rapid diagnostic technologies, accelerating the clinical translation of new treatment methods, and improving comprehensive treatment strategies to enhance the level of care for snake bites and reduce disability and mortality rates.

Key words: venomous snake bite; local tissue necrosis; type of snake venom; clinical interventions; treatment strategies

引言:

蛇咬伤是世界范围内的一个重大公共卫生问题,因为如果不及时治疗,毒蛇咬伤会导致致命后果,包括局部和全身影响。蛇咬伤的局部症状通常包括组织坏死、水肿和筋膜室综合征(CS)^[1]。在我国每年的蛇毒咬伤事件可达十万人次,其中所造成的死亡率大概在5%-10%左右,致残的概率在25%-30%左右^[2]。毒蛇咬伤引起的局部坏死是血循毒和混合毒类毒蛇咬伤的一个严重并发症,其发生率高,临床表现主要为伤口难以愈合、严重者会造成肢体残障^[3]。而如何治疗毒蛇咬伤所引起的局部组织坏死,已经有大量的专家和临床工作者做出了研究并提出了很多论点和办法,但就引起坏死结局的影响因素未作过多说明,因此本文以近年来有关毒蛇咬伤所引起的局部组织坏死做出相应的总结。

1 毒蛇咬伤引起局部组织坏死的蛇种及蛇毒类型

1.1 常见致局部组织坏死的蛇种

在毒蛇咬伤所引起的局部坏死组织案例中,多种蛇种扮演着重要的角色,不同蛇种因其独特的生物学特性和毒液成分,所引发的局部组织坏死情况也各有差异。而蝮蛇是其中较为典型的一种,蝮蛇广泛分布于亚洲、非洲等地,在我国主要常见于南方山区。蒋敏等^[4]人

通过对广东省11个地级市的市区中61例患者进行分析发现,蝮蛇咬伤的多发季节主要在夏春秋三季,并且咬伤地点多为农田野外及居住地附近。五步蛇同样也是引发局部组织坏死的常见毒蛇,SHEN Y^[5]等人对杭州地区416例蛇咬伤病例进行分析发现其中有89例患者被五步蛇咬伤,占到总人数的21.39%。竹叶青蛇也是常见的毒蛇之一,多分布于山区树林及阴湿的山溪旁。

竹叶青毒蛇咬伤肢体肿胀程度、局部肿痛、多器官功能障碍综合征的情况多于眼镜蛇和蝮蛇，伤口感染发生率高于眼镜蛇和蝮蛇。竹叶青蛇毒主要含有血液毒素和细胞毒素。其血液毒素可造成局部血液循环障碍，引起组织缺血缺氧；细胞毒素则直接损伤细胞，导致局部炎症反应剧烈^[6]。与上述几种毒蛇相比，眼镜蛇虽然以神经毒素为主，但在咬伤后也可能导致局部组织坏死。除了上述所提到的几种蛇种之外，眼镜蛇也是造成局部组织坏死的蛇种之一。虽然眼镜蛇的蛇毒以神经毒素为主，但若不及时处理，也会造成局部组织坏死。这些常见毒蛇咬伤后所导致的局部组织坏死情况不一，所以应当深入了解不同蛇种的特性及其咬伤后的表现，以便准确的判断病情、采取针对性治疗。

1.2 蛇毒类型及其对局部组织的作用

蛇毒含有的多种生物活性物质可通过直接破坏或间接途径对机体组织细胞造成损伤，从而引发出血、组织水肿、细胞坏死及溃疡等病理表现。关于蛇毒诱发局部组织坏死的核心毒性成分及其作用机理有如下几点。

神经毒素可阻断神经肌肉传导，严重时可导致肌肉麻痹和呼吸衰竭^[7]。其主要作用方式是通过特异性靶向神经肌肉接头突触后膜的乙酰胆碱受体(nAChR)，竞争性抑制乙酰胆碱与受体的结合，阻遏神经冲动的化学传导；血液毒素则会破坏血液系统功能^[8]，其中主要的磷脂酶A₂及其同工酶通过不同的机制抑制凝血^[9]；通过破坏毛细血管内皮，增加血管通透性，导致组织液渗出而引起肢体肿胀；通过破坏血管内皮细胞膜的稳定性，导致出血及局部组织坏死；细胞毒素则是直接通过损伤皮肤组织，主要表现为坏死体积周围组织细胞严重肿胀、空泡变性、微血管栓塞^[10]和其他损伤。通过引起肌肉细胞中的线粒体肿胀，微核变成絮状后凝结，肌肉细胞失去其特有的框架结构而致肌肉被破坏成碎片，骨骼肌纤维退化，造成肌肉坏死。

2 毒蛇咬伤局部组织坏死的毒学和细胞学机制最新研究

2.1 毒学机制

蛇毒是一种腺体分泌物，蛇用它来消化猎物，与此同时它也被用作防御和生存工具。这种致命的混合物由氨基酸、核酸、碳水化合物、脂质、蛋白质和肽组成^[11]。一般来说，蛇毒主要由蛋白质和肽组成(90-95%)，其进一步分为酶和非酶组分。磷脂酶A₂(PLA₂)、蛇毒金属蛋白酶(SVMPs)、蛇毒丝氨酸蛋白酶(SVSPs)和

L-氨基酸氧化酶(LAAOs)是主要的酶组分，而kunitz型丝氨酸蛋白酶抑制剂(KSPIs)、snaclec/C型凝集素/C型凝集素样(CTL)和富含半胱氨酸的分泌蛋白(CRISPs)是主要的非酶组分^[12]。研究报告称，不同地理区域的蛇毒液成分各不相同^[13]。

蛇毒中的磷脂酶A₂(PLA₂)具有强烈的肌毒性和出血活性，能水解细胞膜磷脂生成溶血磷脂与脂肪酸，进一步引发细胞破裂和溶血^[14]；透明质酸酶分解细胞外基质中的透明质酸，降低细胞间黏附力、扩大组织间隙，利于蛇毒扩散与炎症细胞浸润；蛋白水解酶等其他蛇毒酶破坏细胞外基质支撑结构。与此同时，蛇毒作为强烈异物刺激，激活补体系统，吸引中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞趋化至咬伤部位，这些炎症细胞吞噬蛇毒时释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1、白细胞介素-6等大量炎症介质^[15]。炎症介质上调血管内皮细胞黏附分子表达，促进炎症细胞黏附和渗出，诱导细胞凋亡，还会使局部微血管痉挛、血流缓慢，炎症细胞聚集阻塞微血管，造成局部组织缺血缺氧。过度激活的炎症反应不仅会干扰组织修复过程中的细胞增殖、迁移和基质合成，抑制成纤维细胞增殖与胶原蛋白合成，还会影响伤口愈合，炎症细胞释放的氧自由基还进一步损伤周围正常组织，扩大组织坏死范围。众多研究表明，蛇毒酶与炎症反应过度激活协同作用，极大地推动了毒蛇咬伤后局部组织坏死的发展。

2.2 细胞学机制

毒蛇咬伤所导致的细胞学机制复杂且多元，造成局部坏死的原因也是由多因素协同作用而产生的结果。蛇毒中金属蛋白酶、透明质酸酶和磷脂酶A₂等水解酶含量较高。通常认为这些酶类是通过干扰细胞外基质的降解和重塑，参与多种局部病理效应及并发症的发生，而其他酶类可通过影响血液流变学等途径加速蛇毒主要水解酶的损伤作用^[16]。蛇毒中的某些成分可能会导致局部微血管痉挛，其机制可能与蛇毒刺激血管平滑肌细胞，使其过度收缩有关。微血管的持续痉挛、阻塞，使得局部组织血液灌注严重不足，组织细胞因缺血、缺氧，有氧代谢无法正常进行，转而进行无氧酵解，产生大量乳酸，导致细胞内酸中毒，最终引发细胞坏死。而炎症介质能够诱导细胞凋亡，同时刺激巨噬细胞等炎症细胞产生大量活性氧簇(ROS)。ROS具有强氧化性，能够氧化细胞膜上的脂质、蛋白质以及细胞内的核酸等生物大分子，造成细胞膜损伤、蛋白质功能丧失和DNA断裂，

进一步加重细胞损伤与坏死。

3 毒蛇咬伤局部组织坏死的临床表现

3.1 早期症状

因蛇毒中神经毒素、酶类刺激局部神经末梢，因此在被咬伤后患者的临床表现多为剧烈刺痛或灼痛。并且被不同蛇种咬伤所产生的疼痛也有明显的差异性。鹿执政^[17]对延安地区蝮蛇咬伤患者进行研究发现，其中139例患者均出现了咬伤部位局部肿胀、剧烈疼痛和凝血功能障碍，一半以上的患者出现了局部流血、恶心、呕吐的症状，大约三分之一的患者出现了伤口的感染，其余症状可见头晕、乏力、胸闷、气短、呼吸困难等。

早期症状对判断病情严重程度至关重要。症状严重且发展快，表明蛇毒量大、毒性强，患者发生局部组织坏死及全身中毒风险高。所以，早期症状是评估病情的关键指标，为治疗方案制定提供重要依据。

3.2 晚期症状及并发症

被毒蛇咬伤若未及时得到有效的治疗，会出现严重的晚期症状及并发症。例如局部组织坏死较为突出，咬伤部位组织失去活力，颜色变黑、质地变硬、界限清晰，由蛇毒持续作用致局部血液循环障碍、细胞死亡形成。溃疡常随组织坏死出现，坏死组织脱落后形成溃疡面，底部有脓性分泌物，愈合困难。感染是晚期常见且严重的并发症，因局部组织坏死、溃疡致皮肤屏障受损，细菌易侵入。王永刚^[18]等对106例局部组织坏死的毒蛇咬伤患者进行分析发现，其中有15%的患者在被毒蛇咬伤后发生局部组织坏死。除去上述两种常见的症状之外，被毒蛇咬伤还可能出现呼吸衰竭、心力衰竭等，因此在治疗时应当采用综合治疗。

4 不同临床干预对局部组织坏死的影响

4.1 抗蛇毒血清治疗

抗蛇毒血清基于抗原-抗体反应机制，其含有的特异性抗体能精准结合蛇毒抗原，阻断蛇毒活性，减轻组织损伤。有研究发现使用抗蛇毒血清治疗的患者的局部肿胀时间及并发症出现的概率均低于未使用抗蛇毒血清治疗的患者。当然除去使用抗蛇毒血清这一必要条件之外，被咬伤后使用的时机也很关键。陈康德^[19]等人指出抗蛇毒血清必须在蛇毒未发生作用之前注入患者体内，否则对人体组织器官的伤害会增大，并且抗蛇毒血清注入时间越早，所发挥的效果也就越好。

4.2 清创及伤口处理

有效的伤口管理能够减轻损害，而清创的主要目

的是识别和去除可能残留在皮肤内的断牙、坏死组织、污染物或感染源，且切忌进行预防性切开。传统的外科清创虽能彻底清除坏死组织，但也容易损伤正常组织；而生物清创如蛆虫清创，对正常组织损伤小、还可促进伤口愈合、减少瘢痕的产生^[20]。除此之外对患者伤口清创的时机也很重要，一般咬伤后6-8小时内清创最佳，此时蛇毒未大量扩散。

4.3 药物治疗

4.3.1 抗炎药物

糖皮质激素与非甾体抗炎药的互作能有效的减轻毒蛇咬伤后的局部组织炎症反应，缓解组织损伤。糖皮质激素能抑制炎症细胞的聚集与炎症介质的释放，减轻伤口的炎症水肿反应。早期合理使用糖皮质激素，可使局部肿胀消退时间缩短2-3天^[21]。非甾体抗炎药通过抑制环氧化酶活性，减少前列腺素合成，从而减轻疼痛与炎症。

4.3.2 改善微循环药物

在治疗局部组织坏死时，改善微循环药物辅助治疗的效果明显。如低分子右旋糖酐能提高血浆胶体渗透压，扩充血液容量，降低血液黏稠度，抑制血小板聚集，从而改善局部微循环，减轻组织缺血缺氧。丹参则通过扩张血管，增加血流灌注，还具有抗氧化、抗血栓形成作用。Zhou^[22]等人的研究表明使用低分子右旋糖酐与丹参联合治疗的患者，局部皮肤温度回升更快，组织坏死范围缩小程度优于未使用者。它们为组织修复创造良好血运条件，促进受损组织恢复，常作为综合治疗的重要组成部分，在毒蛇咬伤后尽早使用，疗程约7-10天

4.4 高压氧治疗

高压氧治疗原理是让患者在高于常压的环境下吸入纯氧，增加血液中物理溶解氧含量，提高氧分压。这能显著增加局部组织氧供，促进有氧代谢，增强细胞活力。同时，高压氧可使血管收缩，减轻局部水肿，改善微循环。有研究表明高压氧辅助抗蛇毒血清治疗尖吻蝮蛇咬伤对肾脏、凝血功能有保护作用，可有效缩短病情好转、伤口愈合时间，提高一周治愈率，是辅助治疗尖吻蝮蛇咬伤行之有效的方法^[23]。

5 当前最新治疗方法及策略

传统抗蛇毒血清易出现批次差异、过敏等反应，因此基于蛇毒成分进行相关研究，开发新型药物有望解决传统抗蛇毒血清出现的问题。其中基因工程制备的单克隆抗体能精准靶向蛇毒特定毒素，特异性强，动物实

验显示中和效果好，过敏反应少。重组抗蛇毒蛋白稳定性佳、易量产，有望提升治疗效果与安全性，突破传统血清局限；其次基因治疗为毒蛇咬伤患者的治疗带来了新的方向。通过基因编辑技术，能够调控炎症反应和组织修复相关基因的表达，抑制炎症过度激活，从而促进组织修复。但是目前该疗法在毒蛇咬伤领域处于实验阶

段，面临载体安全性、基因调控精准性等难题，实现临床应用还需深入研究；但是目前应用最为广泛的是通过联合抗蛇毒血清、清创、药物及高压氧治疗等多种方法，发挥协同作用。依据患者具体情况制定个性化方案，可有效改善局部组织坏死结局，降低致残率与死亡率，提高患者生活质量。

总结与展望：

毒蛇咬伤所引起的局部组织坏死涉及到复杂的毒理学与细胞学机制，其临床表现也多种多样，严重的威胁了患者的生命安全。临床表现的不一致所对应的干预手段也不一致，各种干预手段对于蛇毒治疗各有优劣。比如，抗蛇毒血清作为一种关键的治疗手段，虽然在早期足量使用能显著改善预后效果，但存在过敏等不良反应；而清创及伤口处理是蛇毒咬伤的一个基础处理方式，但是需要把握好清创的时机和方法。而目前新型治疗方法如新型抗蛇毒药物研发、基因治疗的探索为未来蛇毒治疗带来了希望，综合治疗策略的优化也进一步提升了治疗效果。然而，毒蛇咬伤的治疗仍存在诸多问题，如部分毒蛇咬伤的早期诊断较为困难、新型治疗方法临床转化较为缓慢等。因此未来的研究方向可聚焦于开发更精准快速的诊断技术，加速新型抗蛇毒药物与基因治疗的临床转化，完善综合治疗策略，以提高毒蛇咬伤的整体救治水平，降低致残率与死亡率，更好地保障患者的生命安全。

参考文献：

[1] Reza M N, Zakaria Z, Abolfazl G, et al. Compartment syndrome following snakebite in a boy: A case report and literature review. *International journal of surgery case reports*, 2023, 105108050-108050.

[2] 李安棋, 文丹, 何卫东. 毒蛇咬伤致局部组织坏死的机理研究进展 *蛇志*, 2022, 34(2): 150-154.

[3] 阳旭升. 蛇伤致局部组织坏死的机理和预防研究概况 *广西中医学院学报*, 2010, 13(1): 89-90.

[4] 蒋敏, 曾量波, 郑咏, 等. 圆斑蝥蛇咬伤患者临床特征及预后影响因素 *中国急救医学*, 2023, 43(9): 728-733.

[5] Shen Y, Hu S, Bao S, et al. Clinical characteristics of snakebite patients attending a tertiary hospital in Hangzhou, southeast China *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2023, 118(4): 287-292.

[6] Qiu C, Huang C, Chen X, et al. The identification of a novel compound heterozygous mutation in hereditary human coagulation factor VII deficiency following a bamboo leaf green snake bite *Laboratory Medicine*, 2024, 55(5): 645-648.

[7] Wong K Y, Tan K Y, Tan N H, et al. A neurotoxic snake venom without phospholipase A2: Proteomics and cross-neutralization of the venom from Senegalese cobra, *Naja senegalensis* (Subgenus: *Uraeus*) *Toxins*, 2021, 13(1): 60.

[8] Sun Q, Wang C, Li Y, et al. Inhibition of platelet aggregation and blood coagulation by a P-III class metalloproteinase purified from *Naja atra* venom *Toxicon*, 2020, 187: 223-231.

[9] Stefansson S, Kini R M, Evans H J. The basic phospholipase A2 from *Naja nigricollis* venom inhibits the prothrombinase complex by a novel nonenzymic mechanism *Biochemistry*, 1990, 29(33): 7742-7746.

[10] Ricel L M, Solano D, HERRERA M, et al. Pathogenesis of dermonecrosis induced by venom of the spitting cobra, *Naja nigricollis*: An experimental study in mice *Toxicon*, 2016, 119: 171-179.

[11] Meier J, Stocker K F. Biology and distribution of venomous snakes of medical importance and the composition of snake venoms *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons*. CRC Press, 2017: 367-412.

[12] Munawar A, Ali S A, Akrem A, et al. Snake Venom Peptides: Tools of Biodiscovery *Toxins*, 2018, 10(11): 474.

[13] Kalita B, Mackessy S P, Mukherjee A K. Proteomic analysis reveals geographic variation in venom composition of Russell's Viper in the Indian subcontinent: Implications for clinical manifestations post-venomation

and antivenom treatment[J]. Expert review of proteomics, 2018,15(10): 837-849.

[14] Khan S A, Ilies M A. The phospholipase A2 superfamily: structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles[J]. International journal of molecular sciences, 2023,24(2): 1353.

[15] 王奥奥, 李磊, 李璇, 等. 中药来源多肽类活性成分治疗缺血性心脑血管疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021,46(21): 5576-5584.

[16] Sampat G H, Hiremath K, Dodakallanavar J, et al. Unraveling snake venom phospholipase A2: an overview of its structure, pharmacology, and inhibitors[J]. Pharmacological Reports, 2023,75(6): 1454-1473.

[17] 鹿执政. 延安地区毒蛇(蝮蛇)咬伤的临床特征及预后影响因素 [D]. 延安大学, 2022.

[18] 王永刚, 何忠杰, 果应菲, 等. 北京及周边地区

毒蛇咬伤局部组织坏死原因分析 [J]. 蛇志, 2009,21(04): 271-272.

[19] 陈康德, 羊梅兰. 抗蛇毒血清的研究和临床应用概述 [J]. 蛇志, 2000(03): 65-68.

[20] 杨小祥, 王江宁, 陆超, 等. 蛆虫清创治疗严重感染创面的临床疗效观察 [J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(03): 182-183.

[21] Adcock I M, Mumby S. Glucocorticoids[J]. Encyclopedia of Molecular Pharmacology, 2022: 704-714.

[22] Zhou G, Zhu J, Jin L, et al. Salvianolic-acid-B-loaded HA self-healing hydrogel promotes diabetic wound healing through promotion of anti-inflammation and angiogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023,24(7): 6844.

[23] 杨惠琼. 高压氧辅助抗蛇毒血清治疗尖吻蝮蛇咬伤的临床疗效观察 [D]. 遵义医学院, 2018.