

- [47] 张晓然, 邱泽武, 崔文华, 等. 急性铊中毒 14 例临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15 (2): 83-86.
- [48] Zhang HT, Qiao BP, Liu BP, et al. Study on the Treatment of Acute Thallium Poisoning [J]. Am J Med Sci, 2014, 347 (5): 377-381.
- [49] Xiao T, Yang F, Li S, et al. Thallium pollution in China: A geo-

environmental perspective [J]. Sci Total Environ, 2012, 421: 51-58.

(收稿日期: 2015-05-23)

(本文编辑: 郑辛甜)

# 蛇毒致骨筋膜室综合征的发病机制与危险因素

贺华 宾文凯 李威 沈严严

我国有毒蛇约 50 余种, 其中眼镜蛇、五步蛇、蝮蛇等是剧毒蛇, 主要分布在长江以南地区<sup>[1]</sup>。毒蛇咬伤是我国南方常见的急危重症之一, 每年高达 10 万余例, 致死率为 5% ~ 10%, 致残率为 25% ~ 30%<sup>[2-3]</sup>。毒蛇咬伤发病急、病情变化快、并发症多, 如不及时救治, 部分患者发展为骨筋膜室综合征 (osteofascial compartment syndrome, OCS) 造成功能障碍、致残、致死, 近年来, 国内外毒蛇咬伤致 OCS 的研究报道渐增多<sup>[4-6]</sup>, 应引起蛇伤医生的足够重视。

## 1 蛇毒致 OCS 的发病机制

毒蛇咬伤后引起组织出血、渗出、水肿, 肌肉组织处于肿胀或压力状态即会发生微循环减弱, 就会发生缺血、缺氧, 再加上现场结扎等处理不当, 引发筋膜室内压异常增高, 当室内组织压力超过 30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时, 发生 OCS, 并最终导致肌肉、神经缺血坏死, 常导致严重的肢体残废, 甚至截肢<sup>[7]</sup>。

### 1.1 OCS 好发的解剖基础

骨筋膜室是指由骨、骨间膜、肌间隔和深筋膜所构成。在四肢肌群中, 屈肌群和伸肌群内有强韧的纤维组织分割肌肉间隙, 附着于骨干, 肌群外被厚筋膜组织包绕, 肌群间隔与骨形成了一个相对封闭的骨筋膜间隙, 缺乏弹性, 室内容纳肌群、血管、神经。前臂与小腿都是由双骨支撑, 且中间有坚韧骨间膜, 其组成的筋膜间隔无向外扩展的空

间, 当内容物体积增大或室的容积减少, 使室内压力增加, 循环受阻, 故易发生 OCS。

### 1.2 蛇毒对神经肌肉组织的损伤

蛇毒经伤口沿淋巴及血液循环扩散至全身, 释放的毒量不同, 临床表现相差甚大。且蛇毒的成分复杂, 主要包括酶类及非酶类多肽毒素如蛋白水解酶、透明质酸酶及磷脂酶 A2 (PLA2) 对组织细胞破坏引起细胞溶解, 同时造成局部缺血、缺氧、微循环障碍, 进一步加重伤口周围软组织及肌肉组织的破坏, 使毒液扩散, 造成缺血坏死、肌肉溶解等<sup>[8]</sup>。Evans 和 Ownby<sup>[9]</sup>根据蛇毒中 PLA2 引起组织坏死的原理, 用 PLA2 抑制剂减轻局部肿胀坏死效应。

### 1.3 蛇毒对血管损伤

蛇毒对毛细血管的损伤越快越严重, 则 OCS 产生也就越快越重, 与外伤 OCS 不同之处在于没有因为受外力压迫致缺血缺氧之后压力解除再灌注这一阶段, 所以蛇伤性 OCS 的发生多于伤后 24 h 内, 发生快且严重<sup>[10]</sup>。王荣南等<sup>[11]</sup>观察蛇伤患者甲襞微循环的变化, 证明蛇毒破坏了微循环的结构和功能。

1.3.1 蛇毒直接破坏血管壁 蛇毒液中的血循毒、金属蛋白酶 (SVMPs)、蛋白水解酶等作用于血管内皮细胞, 破坏细胞膜, 诱导内皮细胞凋亡, 使血管壁的完整性遭到破坏, 其中出血性 SVMPs 通过降解内皮细胞膜蛋白 (如整合素、钙黏素) 和基底膜成分 (如纤维蛋白等) 的机制干扰内皮细胞和基底膜的相互作用<sup>[12]</sup>。何国雄和黄守坚<sup>[13]</sup>研究眼镜蛇心脏毒素对大鼠动脉的影响, 发现血管先产生短暂的舒张反应, 随后致使血管平滑肌收缩终致细胞坏死。

1.3.2 血管壁通透性增加 蛇毒中的出血毒素和卵磷脂酶 A 能直接增加毛细血管的通透性, 卵磷脂 A2 可促进组胺、5-羟色胺等血管活性物质的释放, 引起血管通透性增加, 引起伤口周围渗出、水肿、疼痛及炎症反应, 透明质酸酶可使炎症进一步发展, 引起伤口周围组织肿胀加重<sup>[8]</sup>, 最终导致毛细血管渗漏综合征。

#### 1.4 凝血功能异常

蛇毒中 SVMPs 能抑制血小板聚集、水解胶原、纤维蛋白原和诱导白细胞滚动等活性, 导致局部和系统性出血<sup>[11]</sup>; 蛇毒丝氨酸蛋白酶具有精氨酸酯酶活性和酰化活性, 蛇毒丝氨酸蛋白酶作用于凝血或纤溶系统的多个环节, 干扰凝血自稳机制, 按其作用的靶点可分为蛇毒类凝血酶 (SVTLE)、蛇毒纤溶酶、蛇毒凝血因子激活剂和蛇毒纤溶酶原激活剂 (Sn-PA) 等; SVTLE 在体外都能使纤维蛋白原凝集<sup>[14]</sup>; 蛇毒凝血因子激活剂在结构和功能方面与一些凝血因子相类似<sup>[15]</sup>, 能激活凝血酶原, 将凝血酶原转化为凝血酶; SVTLE<sup>[14]</sup>及蛇毒凝血因子激活剂<sup>[15]</sup>可造成凝血、血栓形成, 以致血液回流受阻, 毛细血管静脉压力升高; 蛇毒纤溶酶、Sn-PA<sup>[16]</sup>可造成伤口周围出血, 甚至发生弥散性血管内凝血 (DIC)。

## 2 蛇毒致 OCS 危险因素

### 2.1 毒蛇种类

周文忠<sup>[7]</sup>发现属血循毒的五步蛇咬伤并发 OCS 的比例是最高的, 分析其原因可能是五步蛇个体较大 (大于 1 kg), 毒囊内含毒量多, 毒性强, 被咬伤后释放毒素多, 容易引起出血、渗出、水肿、骨筋膜室内压力增高, 目前尚无蛇伤致 OCS 临床循证研究的报道, 需进一步增加样本量, 加以证实。

### 2.2 院前自救不当

蛇伤后不恰当的敷料加压包扎或捆扎时间过长可导致组织缺血缺氧而损伤加重, 增加蛇伤并 OCS 的可能性<sup>[17]</sup>。尽量少用或合理使用肢体结扎法以防止蛇伤后肢体坏死的发生。外用未消毒的中草药可引起伤口腐烂和感染等。

### 2.3 院内误诊误治

①对蛇伤肢体的症状未能及时准确判断; ②未能及时切开减压; ③切开减压不充分; ④对肿胀的肢体缺乏动态观察。患肢抬高制动: 患肢高于心脏平面可使患肢动脉血压减少、脉压差减小 (故在

可能的情况下建议患肢置于平心脏水平), 加重患肢血液循环障碍<sup>[18]</sup>。

### 2.4 蛇伤部位

蛇咬伤部位多在前臂下段近腕部或踝关节附近, 上肢多于下肢<sup>[19]</sup>, 而这些部位又容易被结扎、擦洗、烧灼等不当的处理, 造成缺血、挤压等进一步的损伤, 容易导致 OCS 的发生。

### 2.5 患者年龄

刘明华等<sup>[19]</sup>研究 60 岁以上蛇伤患者发生 OCS 较少, 分析其原因可能是青壮年相对于老年人来说肌肉组织发达、筋膜致密, 筋膜室内水肿高压时, 其容积向外扩张能力极其有限; 而老年人肌肉组织相对薄弱<sup>[20-21]</sup>; 小儿蛇咬伤后 OCS 发生率比成人更高的原因: ①小儿的筋膜室空间较成人更有限; ②小儿的血容量较成人少, 同样量的蛇毒对小儿的分布浓度更高, 且小儿的自理能力差, 更容易发生<sup>[22-23]</sup>。

### 2.6 中毒程度

刘明华等<sup>[19]</sup>按 Downey 等<sup>[24]</sup>的方法对蛇伤病情严重性分级, 发现病情重者 OCS 发生率显著增高<sup>[19]</sup>, 章均等<sup>[25]</sup>报道儿童蛇伤 Downey 伤情级别与 OCS 发生均呈正相关。

### 2.7 就诊时间

就诊时间越晚, OCS 的发生率越高。有文献报道患者就诊时间大于 24 h OCS 的发病率为 23.9%, 而就诊时间小于 24 h OCS 的发病率为 2.3%<sup>[19]</sup>。

### 2.8 抗蛇毒血清紧缺

抗蛇毒血清是治疗蛇伤中毒特效解毒药, 自 2010 年起全国抗蛇毒血清紧缺, 毒蛇咬伤后不能及时应用抗毒血清中和体内尚未与组织结合的游离蛇毒, 导致蛇毒持续性损坏局部组织, 从而导致 OCS<sup>[26]</sup>。

## 3 结语

近年来, 随着蛇咬伤临床诊断和治疗水平的提高, 对毒蛇咬伤肢体 OCS 伤情准确判断, 早期干预如抗感染、药物及手术减压等及时救治<sup>[27]</sup>, 降低了肢体的坏死及致残率, 降低了病死率。早期诊断及时充分减压, 是对蛇伤并发 OCS 的最主要预防与治疗措施。

### 参考文献

[1] 尹朝红. 722 例蛇伤病例的统计分析 [J]. 中国医院统计,

- 2009, 16 (4): 378-379.
- [2] 刘明华, 文亮, 徐世伟, 等. 毒蛇伤害 126 例流行病学分析 [J]. 中国急救医学, 2007, 27 (7): 605-607.
- [3] 覃公平. 毒蛇研究: 中国毒蛇学[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 1998.
- [4] Frangides CY, Koulouras V, Kouni SN, et al. Snake venom poisoning in Greece. Experiences with 147 cases [J]. Eur J Int Med, 2006, 17 (1): 24-27.
- [5] Blaylock R. Epidemiology of snakebite in Eshowe, KwaZulu - Natal, South Africa [J]. Toxicon, 2004, 43 (2): 159-166.
- [6] Hachimi K, Fnini S, ElAndal oussi Y, et al. Snake bite poisoning and compartment syndrome: a report of two cases [J]. Chir Main, 2005, 24 (3/4): 184-186.
- [7] 周文忠. 蛇伤筋膜间隔综合征 23 例分析 [J]. 蛇志, 2010, 22 (2): 148-149.
- [8] 徐跃, 廖乙铭. 11 例下肢毒蛇咬伤并发骨筋膜室综合征的治疗体会 [J]. 重庆医学, 2011, 40 (17): 1741-1742.
- [9] Evans J, Ownby CL. Neutralization of edema, hemorrhage and myonecrosis induced by North American crotalid venoms in simulated first-aid treatments [J]. Toxicon, 1999, 37 (4): 633-650.
- [10] 梁平. 中西医结合治疗毒蛇咬伤致骨筋膜室综合征疗效观察 [J]. 广西中医药, 2002, 25 (5): 19-20.
- [11] 王荣南, 陈美英, 吴文. 蛇伤患者治疗过程甲襞微循环观察分析 [J]. 福建中医药, 1994, 25 (3): 23-23.
- [12] 张雷. 蛇毒金属蛋白酶 [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (11): 1040-1044.
- [13] 何国雄, 黄守坚. 眼镜蛇心脏毒素对血管平滑肌和内皮细胞的双向作用 [J]. 中国药理学报, 1998, 19 (3): 197-202.
- [14] Sant Ana CD, Tieli FK, Oliveira LL, et al. BjussuSP-I: a new thrombin-like enzyme isolated from Bothrops jararacussu snake venom [J]. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2008, 151 (3): 443-454.
- [15] Costa FL, Rodrigues RS, Izidoro LF, et al. Biochemical and functional properties of a thrombin-like enzyme isolated from Bothrops pauloensis snake venom [J]. Toxicon, 2009, 54 (6): 725-735.
- [16] Fox JW, Serrano SM. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity [J]. FEBS J, 2008, 275 (12): 3016-3030.
- [17] Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (5): 347-356.
- [18] 丁中华. 对骨筋膜室综合征的再认识 [J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15 (24): 1915-1915.
- [19] 刘明华, 文亮, 孙激, 等. 毒蛇咬伤并发骨筋膜室综合征临床防治分析 [J]. 中国急救医学, 2007, 27 (10): 898-900.
- [20] 梁炳生, 贾英伟, 常文凯. 急性骨筋膜室综合征的危险因素及早期诊断 [J]. 实用手外科杂志, 2005, 19 (1): 20-22.
- [21] McQueen MM, Gaston P. Acute compartment syndrome who is at risk? [J]. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82 (2): 200-203.
- [22] Wall C. British Military Snake-bite Guidelines: Pressure Immobilisation [J]. Roy Army Med Corps, 2012, 158 (3): 194-198.
- [23] Warrell DA. Venomous bites, stings, and poisoning [J]. Infect Dis Clin N Am, 2012, 26 (2): 207-223.
- [24] Downey DJ, Omer GE, Moneim MS. New Mexico rattlesnake bites: demographic review and guidelines for treatment [J]. J Trauma Acute Care, 1991, 31 (10): 1380-1386.
- [25] 章均, 王珊, 李长春, 等. Downey 分级在儿童毒蛇咬伤诊治中的应用 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28 (20): 1592-1595.
- [26] 王永高, 毛建芬, 朱海勇, 等. 血清危机干预治疗蝮蛇咬伤 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (6): 654-657.
- [27] 宾文凯, 曹昕, 周克兵, 等. 综合治疗联合硫酸镁湿敷救治儿童蝮蛇咬伤疗效分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (5): 484-487.

(收稿日期: 2015-04-02)

(本文编辑: 何小军)

读者 · 作者 · 编者

## World Journal of Emergency Medicine 正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投稿审稿系统

World Journal of Emergency Medicine (WJEM) 是由浙江大学医学院附属第二医院主办并编辑出版的全英文国际性期刊。WJEM 主要报道国际急诊医学领域最新的科研成果和临床诊疗经验, 以急诊医学和相关学科的临床、教学和科研人员为主要读者对象。

杂志设有述评、专家论坛、论著、院前急救、病例报告、标准与指南、综述、讲座等栏目。本刊奉行严格的同行审稿制度, 所有稿件均执行三审制。欢迎踊跃投稿。

为了推进期刊的网络化、数字化、国际化进程, 以实现与国际先进出版系统对接, 自 2015 年 3 月起, World Journal of Emergency Medicine 正式采用 Thomson Reuters 旗下的 ScholarOne Manuscripts 在线投稿审稿系统, 请将稿件 (含图、表) 在期刊专属网站 (www.wjem.org) “submission” 栏目中注册并在线投稿。

World Journal of Emergency Medicine 编辑部