

海蛇咬伤及抗海蛇毒血清的研制与应用

厉 瑛, 陶 红, 张黎明, 度 焱, 桂 莉, 张 静
(第二军医大学护理系、海医系, 上海 200433)

[分类号] R646.05

[文献标识码] B

[文章编号] 1001-5639 (2004) 02-0021-03

海蛇咬伤是我国东南沿海地区最严重的一种海洋生物伤。海蛇为爬行纲蛇目海蛇科的一类毒蛇, 世界上现有记录的海蛇分为 2 亚科 16 属约 50 种, 主要分布于太平洋及印度洋热带与亚热带的暖水海域。我国记录的有 10 属 16 种, 分布于辽宁、山东、江苏、浙江、台湾、福建、广东、广西、海南诸省区的海区^[1], 以北部湾的海蛇资源最为丰富。海蛇均为毒蛇, 其毒性远大于陆地毒蛇, 人的中毒致死量为 3.5mg 左右^[2], 一般纯海蛇毒的 LD₅₀ 均小于 0.10mg/kg, 如常见的青环海蛇为 0.05mg/kg, 平颏海蛇为 0.06mg/kg。

1 发病情况

大多数海蛇性情比较温顺, 一般不主动侵犯人, 只有在受到捕捉、接触等刺激时才会进行防御性攻击, 海蛇咬伤的病例比陆地毒蛇的咬伤少见^[3], 加上海蛇咬伤通常发生在海上作业时或偏远的渔村, 在民间多自行救治, 有关的文献报道就更少, 至今国内外均未见有关于海蛇咬伤发病率的正式报道。随着近年来对海蛇资源的广为开发利用, 养殖、捕杀、食用及研究海蛇的人群增多, 加上海上作业与军事训练及演练的增多, 海蛇咬伤的病例时有发生且呈不断上升趋势, 尤其是在沿海城市。每年世界各地沿海都有相当多的海蛇致伤或致死病例, 伤者多数是渔民或无防护的海上作业人员, Charles M·Phillips 曾报道, 海蛇咬伤后有 20% 的患者出现明显的中毒症状, 死亡率为 3%^[8]。我国东南沿海地区每年被海蛇咬伤或咬死的人数也不少, 广西每年均有被海蛇咬伤致死的病例记录^[4], 这种咬伤病例往往是海蛇排毒量大, 患者中毒较明显。文献报道, 广西北海市人民医院自 1991 年 1 月至 1999 年 2 月共收治了海蛇咬伤病人 57 例^[5]; 海南省三亚市在 2000 年的 5~7 月份即有 3 人遭海蛇咬伤致死^[6]。调查结果表明, 被海蛇咬伤的患者中, 约有 20% 出现神经系统中毒反应, 若不及时进行有效的处理, 通常有 50% 的患者死亡^[7]。

2 毒性特点与临床表现

海蛇属于前沟牙类毒蛇, 杀伤力很强, 被咬者极易中毒。1956 年 Raid 等^[9]在临床观察到被海蛇

咬伤的患者有全身肌痛、瘫痪、肌红蛋白尿等症状, 认为海蛇毒是肌肉毒。1967 年 Cheymol 等^[10]在实验室用平颏海蛇的粗毒做研究, 未发现其对肌纤维有影响, 但对神经肌肉接头有阻断作用, 认为海蛇毒是神经毒。1990 年我国广州中山医科大学药理教研室用 CM-sephadex C-50 将平颏海蛇毒腺提取物进行分离, 得到 15 个组份, 实验证明组份 II、III 为肌肉毒, 且均有磷脂酶 A₂ 的活性, 肌肉毒素约占粗毒总蛋白量的 32.2%; 组份 VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV 都是神经毒, 均能取消肌肉由刺激神经引起的收缩反应, 但对离体蛙心不起作用, 这 10 个组份约占粗毒蛋白质总量的 52.3%^[11]。目前认为海蛇毒与陆地蛇毒相类似, 也是多种蛋白与酶的混合物, 它的毒性较稳定, 经 100℃, 5min 处理后仍能保持毒性, 在酸、碱环境下也同样稳定^[12]。海蛇毒的主要致死作用是其毒液中分离出来的神经毒素即 α 神经毒素的毒性作用, 它竞争结合于骨骼肌突触后膜上的烟碱型乙酰胆碱受体, 阻断乙酰胆碱对受体的结合, 导致神经肌肉接头传递阻断, 因此, 中毒的人或动物出现肌肉麻痹, 多因呼吸肌麻痹导致窒息死亡。另外, 其肌肉毒素作用于横纹肌, 使横纹肌细胞损害释出钾离子、肌红蛋白, 高血钾可引起心脏抑制, 肌红蛋白堵塞肾小管引起急性肾功能衰竭。除了突触后神经毒素能引起神经肌肉阻断外, 所含的磷脂酶 A₂ 也有肌肉毒性, 对肾、肝、肺有一定的破坏作用^[13]。海蛇毒不含心脏毒素, 对心脏没有直接作用, 也不影响血液凝固。

多数被海蛇咬伤的患者局部症状很轻, 仅在被咬部位见到一对短浅如针头大小的毒牙痕, 无红肿、出血, 疼痛也不明显, 不仔细检查容易被忽视而贻误抢救。全身症状在咬伤后 0.5~1h 出现, 感觉头晕、眼花、浑身酸软无力, 由于神经毒素的作用全身肌肉呈松弛性瘫痪, 肌张力减退, 腱反射减弱或消失, 可有眼睑下垂、视物模糊, 流涎、张口、吞咽及言语困难, 呼吸表浅或轻度呼吸困难, 严重者自主呼吸停止, 而呼吸肌麻痹导致的急性呼吸衰竭是海蛇咬伤早期的主要致死原因。肌肉毒素的作

用可出现明显的肌肉酸痛及运动困难,由于横纹肌被破坏而释放出大量肌红蛋白和钾离子。海蛇咬伤患者可在 3~6h 后出现肌红蛋白尿,引起急性肾功能衰竭,这是海蛇咬伤晚期死亡的主要原因。钾离子入血导致高钾血症,引起心律失常,严重者心跳骤停。

3 救治情况

海蛇咬伤属急危重症,即使患者开始时没有出现中毒症状,也要尽快将患者送往医院救治。现场急救是指被咬伤后送进医院前所采取的措施,包括局部切开、吸引、冷冻、烧灼、伤口冲洗、结扎患肢等,目的是排出伤口内的毒液、减少毒液的吸收,但目前这些做法对海蛇咬伤的利弊有争议。

3.1 切开排毒 有人认为伤口处早期切开吸毒可减少毒液吸收,但以后不少研究均加以否定^[14],对海蛇咬伤来说,被咬部位毒牙陷入较浅,切开深部不仅会伤及血管、神经与肌腱,还会引起感染,因为海蛇口腔内含有大量革兰氏阴性菌、破伤风杆菌等需氧菌和厌氧菌,切开伤口更容易加重伤口局部的感染,并促使毒素吸收入血。由于海蛇毒对热、酸、碱等较稳定,因此,咬伤部位用冰敷、热敷和醋涂抹均无效,用火烧灼伤口来破坏毒素作用也无效,反而会因此而延误急救时机^[15]。

3.2 伤口冲洗与吸引 咬伤后立即用现场所能找到的任何清洁的水冲洗伤口,可用清水、海水、盐水、肥皂水等,有条件可用 2% 高锰酸钾溶液、双氧水等冲洗伤口,冲洗量要大,时间要长。还可可用拔火罐、吸乳器、电动吸引器等在伤口处吸引排毒。

3.3 结扎 通常认为在伤口近心端结扎阻断局部血流可延缓蛇毒的吸收,但临床上发现结扎会发生局部肿胀^[6],局部结扎超过 2h 会引起肢体缺血和外周神经损伤,结扎松开又会使海蛇毒突然大量进入血液而引起休克或其它中毒症状。Amarol 等的研究结果表明,是否进行结扎对死亡率、抗蛇毒血清用量、临床症状和检验指标均无明显区别,认为结扎对蛇伤急救是不起作用的^[16]。压迫和制动是 Sutherland 等长期研究后创造的夹板绷带包扎方法,用于临床效果可靠,现已成为蛇伤急救的常规^[17]。适当的压力和制动可阻止静脉血和淋巴液的回流,从而阻滞蛇毒的吸收,同时可减少抗蛇毒血清的用量。

对于这种临床急症,国内外的研究均不多,特别是国内缺乏对这一急症的理性探讨。海蛇咬伤患者多数被送往当地的小医院,各家医院依各自的经

验进行对症处理,目前没有特效的救治药物,也没有形成规范化的急救方案,救治效果不甚理想。

4 抗海蛇毒血清的研制及应用

抗海蛇毒血清是目前公认对海蛇咬伤最有效的急救药物,是海蛇伤临床救治中的关键。抗海蛇毒血清是将提取的海蛇毒制成类毒素后,经动物(如兔、马)诱导免疫后采血离心出血清,盐析、酶切纯化后制得,其中含有特异性海蛇毒抗体,可以同相应的海蛇毒结合形成抗原-抗体复合物,解除或中和蛇毒;而蛇毒抗原-抗体复合物可经肾脏排出或被吞噬细胞清除。使用抗蛇毒血清必须早期、足量、准确。传统方法在使用前必须作皮试,但对于海蛇咬伤患者来说,即使皮试阳性,也必须注射抗蛇毒血清。临床观察表明,可采用“分段稀释滴注法”,即先取抗蛇毒血清 1ml,稀释于 10% 葡萄糖溶液或 0.9% 生理盐水 250ml,加地塞米松注射液 10mg,以每分钟 15 滴的速度缓慢静滴,若过 20 分钟无反应,再加入抗蛇毒血清所需剂量作静脉滴注,如有反应,可调节滴速进行脱敏疗法。此法可省去皮试步骤,为抢救争取时机,同时也避免了皮试中假阳性与假阴性的判断难题,具有过敏试验、治疗、脱敏的三重作用^[18]。在缺乏特异性抗海蛇毒血清时,海蛇伤选用同科属毒蛇的抗眼镜蛇毒血清和抗银环蛇血清也有一定的效果^[19,20]。

目前国外已有少数国家研制成抗海蛇毒血清产品,如澳大利亚的单价抗裂颊海蛇毒血清和多价抗海蛇毒血清(以澳大利亚最常见的片岩海蛇毒和陆地蛇虎蛇毒为抗原免疫马制成)、德国等的抗地中海蝰蛇毒血清、印度孟买 Haffkine 研究所研制的以片岩海蛇毒为抗原的单价抗海蛇毒血清等,但都是针对本国海域的常见海蛇,而这些海蛇在我国东南沿海海域较少见,甚至没有,因而对我国东南沿海海域的海蛇咬伤救治意义不大。国内广西医科大学蛇毒研究所曾与日本蛇族学术研究所联合研制抗青环海蛇毒血清,在广西个别医院用于临床急救海蛇咬伤,效果明显^[5,7,12],但目前国内仍未见有抗海蛇毒血清商品面市。免疫学实验证明海蛇毒的抗原具有交叉性,一种抗海蛇毒血清可以中和多种海蛇毒,这对我国在东南亚海域选择常见海蛇——平颞海蛇或青环海蛇作抗原研制抗海蛇毒血清有重要意义,第二军医大学海军医学系正在进行这方面的研究。

我国东南沿海海域具有极其重要的军事战略意义,所有海上军事行动,比如海上军事演习、渡

海登陆作战以及平时时期的岛屿防御等都要面临海洋生物伤的危險。同时东南沿海地区是我国海洋产业开发的重点地区,近年来随着对海洋资源开发利用的不断增多,海上作业人员及海边度假游客遭受海洋生物伤的情况也时有发生。其中,海蛇咬伤是最常见、最严重的海洋生物伤,其发病率呈不断上升的趋势。进行常见海蛇咬伤的防治研究是我军进行海上军事行动面临的特殊医疗卫生保障课题;也关系到海洋资源开发,如潜水作业、海洋捕捞、海水养殖、沿海城市旅游业及沿海居民日常生活中的安全问题。我国必须加紧抗海蛇毒血清的研制、推广生产和应用研究。同时抗海蛇毒血清如何使用才能达到最佳效果,特别是当抗蛇毒血清不能在现场立即使用时(这种情况将占绝大多数),患者会出现器质性损伤,表现出严重的中毒症状,预计此时单凭抗蛇毒血清难以使患者快速痊愈,需用哪些对症支持措施正是需要研究的内容;另外,抗海蛇毒血清在急救过程中,医护人员监护的重点是什么,如何尽早发现病情变化、进行预见性的急救护理,也是亟待研究探讨的问题。

[参考文献]

[1] 覃公平 .中国毒蛇学 [M] .第 2 版 .南宁:广西科学技术出版社,1998 .715 .

[2] 包水明,周亚平 .我国主要毒蛇及其毒性、排毒量和蛇伤救治[J] .江西教育学院学报(自然科学),1997,18 (6) : 51-52 .

[3] Tu A T .Biotoxicology of sea snake venoms [J] .Ann Emerg Med, 1987, 16 (9) : 1023-1028 .

[4] Charles M Phillips Sea snake envenomation [J] .DermatologicTherapy, 2002, 15 (1) : 58 .

[5] 王乃平 .广西部分地区 1990 年蛇伤 399 例流行病学研究 [J] .蛇志, 1991, 3 (2) : 4-8 .

[6] 王光禄 .57 例海蛇咬伤治疗分析 [J] .蛇志, 1999, 11 (3) : 50-51 .

[7] 张黎明,陈志龙,吕挺,等 .南海及北部湾海域海洋生物伤及其防治调查 [J] .中国公共卫生, 2001,

17 (9) : 833-834 .

[8] 李其斌,川村善治,泽井芳男,等 .精制多价抗海蛇毒血清的制作 [J] .蛇志, 2001, 13 (2) : 79 .

[9] Raid H A Sea snake bites [J] .Bris Med J, 1956, 2: 73 .

[10] Cheymol J, et al .Action neuromusculaire de croiss venios d hydrophille s [J] .Toxicon, 1976, 5: 111 .

[11] 陈家树,吴秀荣 .平颏海蛇毒的毒理学研究 [J] .动物学报, 1990, 36 (3) : 268-272 .

[12] 李其斌,王乃平,汤圣希,等 .抗青环海蛇毒血清治疗海蛇咬伤 4 例报告 [J] .蛇志, 1994, 6 (4) : 4-6 .

[13] Ali S A, Alam J M, Abbasi A, et al Sea snake hydrophis cyanocinctus venom || Histopathological changes induced by a myotoxic phospholipase A₂ (PLA₂-H1) [J] .Toxicon, 2000, 38 (5) : 687-705 .

[14] White J .Envenoming and antivenom use in Australia [J] .Toxicon, 1998, 36 (11) : 1483-1492 .

[15] Craig Thomas M D Susan Scott First Aid and Medical Treatmentof Hawaii’s Marine Injuries [M] .In: All Stings Considered .

[16] Amaral C F S, Compolina D, Dias M D, et al .Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after Crotalus durissus snake bite in Belo Horizonte Minas Gerais Brazil [J] .Toxicon, 1998, 36 (5) : 805-808 .

[17] SutherlandS K .Treatment of snake bite and arachrid poisoning [J] .Australian Family Physician, 1978, 272-288 .

[18] 马成尧,倪丽娟,等 .临床应用抗蛇毒血清皮试的体会 [J] .蛇志, 2001 .13 (3) : 36-38 .

[19] Khow Chanhome Omore Effectiveness of Thai cobra (*Naja kaouthia*) antivenom against sea snake (*Lapemis hardwickii*) venom : verification by affinity purified F (AB) ²-fragments [J] .J-Nat-Toxins, 2001, 10 (3) : 249-253 .

[20] 庞卫国,庞家善 .两种抗蛇毒血清治疗青环海蛇咬伤 1 例报告 [J] .蛇志, 1997, 9 (4) : 50 .

蛇毒的毒性成分及其应用研究

贾艳¹, 胡延春¹, 张乃生²

(1 .塔里木农垦大学动科院, 新疆阿拉尔 843300; 2 .解放军军需大学兽医系, 吉林长春 130062)

[分类号] R996 .3

[文献标识码] B

[文章编号] 1001-5639 (2004) 02-0023-10

蛇毒是从毒蛇的毒腺中分泌出来的一种毒液,

属于生物毒素。一般蛇毒的新鲜毒液呈蛋清样粘稠