

• 病例报告 •

僵蚕中毒 2 例报道及对策探析

冯瑞雪 张紫微 张再康*

(河北医科大学中医学院, 河北省石家庄市新石南路 326 号, 050091)

基金项目: 河北省高校百名优秀创新人才支持计划资助项目(CPRC029)

* 通讯作者: zhangzaikang88@163.com, 15831936997

[摘要] 报道 2 例同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸后相继出现中毒症状, 2 例患者经及时抢救后得到有效控制均未引起不良后果。僵蚕中毒原因既有人为因素, 也有僵蚕自身因素。人为因素包括劣质僵蚕、变质僵蚕、炮制不当 3 种; 僵蚕自身因素与其所含化学成分如草酸铵、特异神经毒素、白僵菌素、蛋白质等导致神经毒性和过敏反应有关。规避僵蚕中毒的对策是: 更新认识, 建立僵蚕有毒新概念; 严格控制剂量, 临床尽可能避免使用僵蚕粉; 加强僵蚕中毒原因的现代研究。

[关键词] 僵蚕粉; 僵蚕; 中毒

我们在临床上遇到了 2 例同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸后相继出现中毒症状的病例。现报道并加以分析探讨如下。

1 病例简介

例 1: 患者, 男, 5 岁。经常发生感冒咳嗽, 并伴发咽喉疼痛。查其咽喉红, 扁桃体 II 度肿大。诊断为乳蛾。处方: 僵蚕 100 g 打粉, 用蜜搓成药丸 50 粒, 每粒含僵蚕粉 2 g, 每次服用 1 粒, 每日 1 次。2012 年 6 月 17 日上午 9 点左右, 患儿第 1 次开始服用含有僵蚕粉 2 g 的药丸 1 粒后大约 2 h 即出现全身肌肉不自主震颤, 以四肢为甚, 伴有呕吐。意识清楚, 未有昏迷。急送医院, 诊断为僵蚕中毒。医院给予洗胃后, 静脉滴注甘油果糖防止脑水肿, 维生素 C 维持营养, 下午 16 时左右各种症状消失。医院胃液检出僵蚕毒素(草酸铵), 6 月 18 日再送检胃液, 未查出僵蚕及其他毒物成分。住院第 3 天, 查体各项体征无异常, 实验室检查心肌酶、肝功能、电解质等各项指标均正常, 遂出院回家静养。

例 2: 患者, 男, 67 岁(为例 1 患者的外祖父)。

2012 年 6 月 17 日上午 9 点左右, 和前述患者同时服用含有僵蚕粉 2 g 的药丸 1 粒。1 h 后出现头晕, 站立时晕倒, 随即出现呕吐、四肢抽动而紧急送医院抢救治疗。查体: 体温 35.8℃, 脉搏 66 次/分, 呼吸 19 次/min, 血压 131/83 mmHg, 神清闭目, 痛苦面容, 查体欠合作, 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及湿性啰音, 心率 66 次/min, 律齐, 腹软无压痛, 双下肢无水肿。血常规: 白细胞 $9.74 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.89。脑血管超声示: 右侧锁骨下动脉起始部斑块形成。肺部 CT: 较 3 个月前右肺上叶后段、中叶、左肺上叶舌段及双肺下叶后外基底段病灶范围略缩小, 余肺野内未见异常密度影, 肝左叶圆形低密度影。既往有冠心病、不稳定型心绞痛病史 2 年, 无药物过敏史。当时医生怀疑突发心脑血管病, 但各项检查排除。正在为诊断疑虑之时, 其外孙也出现类似症状。追问病史, 两人 1 h 前曾同时服用僵蚕粉 2 g 蜜制药丸 1 粒, 故考虑为僵蚕中毒。给予导泻、保护胃黏膜、改善细胞代谢及镇静等对症处理, 当日下午 15 时左右上述症状基本消失。6 月 17 日医院

疗与保护措施外, 还应考虑针对不同年龄段儿童的心理和医学支持, 并考虑对于受试儿童的隐私保护。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法. 2007—07—10
- [2] 周海钧主译. 中英对照 ICH 药品注册的国际技术要求. 2007 临床部分[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007:

258—259.

- [3] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1167—1170.
- [4] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则. 2010—06—30

(收稿日期: 2012—10—23; 修回日期: 2013—01—24)

[编辑: 黄健]

血液毒物分析结果提示:含有僵蚕毒素(草酸铵),胆碱酯酶活力 100%。患者住院 6 天后,无其他不适出院回家静养。

2 僵蚕中毒原因分析

僵蚕中毒主要表现椎体外系反应,如四肢抽搐、肌肉震颤、眼球震颤、面容呆板、张口伸舌、口角流涎、恶心、呕吐、吞咽困难、头痛、坐立不安、反复徘徊、尿失禁等,甚至呼吸困难、昏迷死亡。主要涉及神经系统,其次涉及消化系统、心血管系统、血液系统、呼吸系统等,发病初始容易被误诊为中风、病毒性脑炎、老年动脉硬化、震颤麻痹、癫痫等疾病。

僵蚕中毒原因复杂,既有人为因素,也有僵蚕自身因素。人为因素包括劣质僵蚕、变质僵蚕、炮制不当 3 种;僵蚕自身因素与其所含化学成分如草酸铵、特异神经毒素、白僵菌素、蛋白质等导致神经毒性和过敏反应有关。

2.1 人为因素

2.1.1 劣质僵蚕 僵蚕为蚕蛾科昆虫家蚕 4~5 日龄幼虫感染(或人工接种)白僵菌而死的干燥体,以白色、条粗、质坚、断面角质样半透明有光亮感者为佳,条细、僵蚕断面没有光亮、中空或有虫蛀现象,为劣质僵蚕。另外,一些蚕农将未感染白僵菌的致死幼蚕拌入生石灰中晒干冒充僵蚕出售。甚至有人将伪品地蚕(唇形科植物甘露子的地下干燥块茎)混充僵蚕^[1]。劣质僵蚕有引起中毒性脑病或变态反应性脑病的可能。俞炳林曾报道服用劣质僵蚕引起腹泻 1 例^[2]。

2.1.2 变质僵蚕 早在《名医别录》中就记载:“白僵蚕,生颍川平泽,四月取自死者,勿令中湿,湿有毒不可用。”刘凤云^[3]报道服用变质僵蚕引起中毒的案例,认为僵蚕受潮霉变产生毒素和蛋白质变性分解产生的毒素,是僵蚕中毒的重要原因。

2.1.3 炮制不当 传统的炮制方法是使用武火加热僵蚕,喷少量水飞雄黄末在僵蚕上,待锅内雄黄燃尽火熄即刻倒出,摊干放凉既成丝毛尽除的净品。但是雄黄见火燃烧生成砒霜,附在药材上的砒霜极易使患者中毒(极量仅为 3~6 mg)。成昌友^[4]认为,僵蚕中毒可能与炮制有关。近年来有人发明使用乙醇代替雄黄可使毒性人为降低^[5],这也佐证了古方升降散中僵蚕酒炒方法的可取性。

2.2 僵蚕自身因素

2.2.1 草酸铵 草酸铵是僵蚕的主要有效成分,发

挥着抗惊厥作用,这与僵蚕的传统功效“熄风止痉”相一致。草酸铵主要存在于虫体表面白粉中,其含量随产地和批次不同而差别较大。因此,2010 年版《中华人民共和国药典·一部》(以下简称《药典》)^[6]规定僵蚕用稀乙醇作溶剂,热浸法测定浸出物中草酸铵含量不得少于 20%。

但草酸铵在体内代谢易产生氨,因此,僵蚕中草酸铵含量过高可能会引起血氨中毒。血氨在 100~200 $\mu\text{mol/L}$ 时,表现为兴奋、行为性格异常、呕吐等;在 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上时,出现意识障碍、惊厥;400 $\mu\text{mol/L}$ 以上时,出现呼吸困难、甚至猝死。因此,张琦等^[7]建议,在僵蚕炮制品的质量控制标准中应建立草酸铵的上限和下限标准,以保证其安全性和有效性。

2.2.2 特异神经毒素 柳长锁^[8]、颜辉等^[9]认为,口服僵蚕中毒出现神经系统症状可能与僵蚕本身固有的特异神经毒素有关。这些毒素具有嗜神经性,使中枢神经系统受累,影响到椎体外系,引起类似帕金森病症系列症候群。该毒素具有耐热性,一般烹调温度不能被破坏,煮熟后进食经肠道吸收仍可中毒。

2.2.3 白僵菌素 白僵菌素也是僵蚕的重要成分,针对它的研究文献报道不多。白僵菌干菌丝 I、II、III 对昆虫的毒性作用已经确定,它对人体的神经毒性反应有待研究。陈宜涛等^[10]认为,白僵菌胞外分泌蛋白有可能是引起变态反应的因素之一,但程度极微。

2.2.4 蛋白质等 僵蚕含有异体蛋白,可引起过敏变态反应,致使脑组织发生多部位损伤,出现锥体外路与小脑为主的中枢神经受累综合征,表现头晕、震颤、肌张力增加、步态蹒跚、共济失调^[11]。

3 避免僵蚕中毒对策探讨

3.1 更新认识,建立僵蚕有毒新概念

历代各家本草记载均认为僵蚕无毒,如《本草纲目》称其“咸辛平无毒”,《名医别录》称其“辛平无毒”,《药性论》称其“微温有小毒”。《药典》称其“咸辛平,归肝肺胃经”,没有称其有毒。

根据古代医籍和多数近现代文献记载,传统观念认为僵蚕无毒。这种认识与目前僵蚕中毒事件屡屡发生不符。高宏^[12]报道了 216 例僵蚕中毒案例,柳长锁等^[8]报道了 248 例僵蚕中毒案例,成昌友^[4]报道了 46 例僵蚕中毒案例,张增海^[13]报道了僵蚕

致全身肌肉阵挛性抖动 2 例,李德华等^[14]对僵蚕中毒反应 425 例进行了回顾性分析。因此,临床医生要更新认识,建立僵蚕有毒新概念,高度重视僵蚕的毒性,是避免发生僵蚕毒性事件发生的首要条件。

3.2 严格控制剂量,尽可能避免使用僵蚕粉

《药典》规定僵蚕煎剂上限为 10 g,对于僵蚕粉剂,《药典》没有加以说明,大多文献规定其范围在 0.5~2 g 之间,也有 0.5~3 g 之间的。由于传统观念僵蚕无毒的认识,所以临床医生在应用僵蚕煎剂和粉剂时,普遍存在着随意增量的现象。僵蚕煎剂在 10 g 以上者比比皆是,僵蚕粉剂超过 2 g 者也不少。侯宪良等^[15]用单味僵蚕粉治疗头痛,每次 6 g,每日 3 次,温开水冲服。

为了避免僵蚕中毒,僵蚕煎剂每日量不超过 10 g,僵蚕粉剂每日量不超过 2 g,小儿老人要酌减。近年僵蚕中毒原因可能与人为因素关系更为密切,劣质僵蚕尤其是变质僵蚕或炮制不当僵蚕的毒素给患者带来的危害极大。这种僵蚕如果应用煎剂的话,在煎煮过程中霉菌、寄生虫、生石灰、雄黄、砒霜等或被杀死,或被凝结沉淀,或被分解破坏,或被稀释,增加了僵蚕的安全性。所以建议临床医生尽可能不使用僵蚕粉剂,以减少僵蚕中毒事件的发生。

3.3 加强僵蚕中毒原因的现代研究

僵蚕中毒原因不明,僵蚕中毒事件就难以避免。《药典》仅规定检查僵蚕中杂质、水分、灰分、酸不溶性灰分、黄曲霉素的含量,未见检测其他成分作为评价其安全性和质量的指标。因此,加强僵蚕中毒原因的现代研究,明确僵蚕引起中毒的具体原因,建立僵蚕安全性评价体系非常迫切。

在人为因素方面,对含有生石灰、寄生虫的劣质僵蚕,伪品地蚕,含有黄曲霉素、青霉素及蛋白质变性分解产物等变质僵蚕,炮制僵蚕中水飞雄黄、砒霜都要开展毒性评价研究。有研究表明,僵蚕通过清炒、姜炒、麸炒、蜜麸炒、乙醇炒等方法炮制后对僵蚕成分草酸铵有影响^[16],但对蛋白质、氨基酸、白僵菌干菌丝、特异神经毒素等的影响未见报道。另外,人工接种白僵菌的喷洒量是否合格,蚕农在养殖过程中养殖用具、蚕房是否有污染,是否混有黄僵菌、绿僵菌等其他病原菌感染或外源性有害物质残留,这些都关系到僵蚕的毒性问题。

在僵蚕自身因素方面,开展草酸铵、血氨、特异神经毒素、白僵菌素的毒性研究。对于僵蚕中毒患

者,要检测血中的血氨成分,以便确定是否存在血氨中毒问题。对于僵蚕过敏患者,注意询问患者有无过敏史,避免使用。如果发生了僵蚕过敏反应,注意观察是否存在锥体外系症状。

参考文献

- [1]胡大泽,赵永生,杨丽花,等.僵蚕及其伪品地蚕的鉴别[J].现代中药研究与实践,2003,17(6):56.
- [2]俞炳林.服用劣质僵蚕引起腹泻一例[J].河南中医,2003,23(6):49.
- [3]刘凤云.变质僵蚕引起中毒的实验报告[J].时珍国医国药,2003,14(11):653-654.
- [4]成昌友.急性僵蚕中毒 46 例临床救治[J].现代中西医结合杂志,2007,16(3):371-372.
- [5]刘杰.僵蚕去丝方法介绍[J].基层中药杂志,2000,14(2):42.
- [6]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2010 年版一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2010:352.
- [7]张琦,严铸云,宋杰,等.HPLC 法测定不同产地僵蚕中草酸铵含量[J].现代生物医学进展,2008,(5):915-917.
- [8]柳长锁,向淑华.僵蚕中毒 248 例临床分析[J].临床荟萃,2004,19(9):495.
- [9]颜辉,王国基.僵蚕成分及药理作用研究进展[J].中国蚕业,2004,25(4):86-88.
- [10]陈宜涛,程东庆,林美爱,等.僵蚕生产菌白僵菌胞外分泌蛋白对小鼠的毒性实验研究[J].中华中医药学刊,2008,26(7):1541-1542.
- [11]陈晓玲.僵蚕致过敏反应 1 例[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):142.
- [12]高宏.僵蚕毒性临床观察[J].中国社区医师,2011,13(32):167.
- [13]张增海.僵蚕致全身肌肉阵挛性抖动 2 例[J].中医杂志,2011,52(21):1899.
- [14]李德华,鄢英慧,邱水生,等.僵蚕中毒反应 425 例回顾性分析[J].海峡药学,2011,23(12):244-245.
- [15]侯宪良,张丁芳.单味僵蚕治疗头痛[J].中医杂志,2009,50(11):1011.
- [16]赵清,陈松鹤,郝丽静,等.基于 CIELAB 颜色空间分析法和 HPLC 测定法对僵蚕不同炮制品的外观性状和内在质量的控制研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(7):1344-1345.

(收稿日期:2012-10-31;修回日期:2012-12-12)

[编辑:洪 涛]

Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

更正:本刊 2013 年第 4 期第 340 页倒数第 9 行“多食”应为“少食”,特此更正,并向作者及读者致歉。

《中医杂志》编辑部