

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.03.010  
文章编号: 1005-8982 (2024) 03-0063-07

综述

## 毒蛇咬伤致多脏器损伤作用及机制研究进展\*

杨悦<sup>1</sup>, 李玉梅<sup>2</sup>, 董德刚<sup>1</sup>

(江西中医药大学 1. 中医学院, 2. 研究生院, 江西 南昌 330004)

**摘要:** 毒蛇咬伤是临床常见急重症, 严重危害人类生命安全。蛇毒毒液螫入后会导致神经损伤、凝血障碍等致死性的全身性损伤, 咬伤部位溃疡、肌坏死等致残性的局部损伤, 以及多脏器组织损伤。近年来, 毒蛇咬伤后血液毒性、神经毒性、细胞毒性被广泛研究, 但对实体脏器的损伤研究较为缺乏, 而蛇伤后多脏器损伤是其高致死率的重要原因。因此, 该文对毒蛇咬伤后, 合并致心脏、肝脏、肾脏、肺脏、脾脏、脑等实体脏器的功能性或器质性损伤作用及机制进行综述, 旨在为蛇伤临床精准诊治提供参考与借鉴。

**关键词:** 蛇毒; 毒性效应; 多脏器损伤; 功能性损伤; 器质性损伤

**中图分类号:** R992

**文献标识码:** A

## Advances in research on the multi-organ damage and mechanisms induced by snake envenomation\*

Yang Yue<sup>1</sup>, Li Yu-mei<sup>2</sup>, Dong De-gang<sup>1</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, 2. Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China)

**Abstract:** Snakebite envenomation is a common and critical clinical emergency, posing a severe threat to human life. The venom injected during a snakebite can lead to systemic damage, including fatal consequences such as neurological impairment and coagulation disorders. Additionally, local injuries such as ulcers and muscle necrosis at the bite site, as well as damage to multiple solid organs, further contribute to the severity of envenomation. While recent research has extensively explored the hematotoxic, neurotoxic, and cytotoxic effects of snakebite, there is a relative lack of studies focusing on the damage to solid organs. Understanding the mechanisms and effects of multi-organ damage is crucial, as it is a significant contributor to the high mortality associated with snakebite envenomation. This review specifically highlights the functional and structural damage to vital organs, including the heart, liver, kidneys, lungs, spleen, and brain, following snakebite envenomation. The aim is to provide valuable insights for precise clinical diagnosis and treatment of snakebite victims.

**Keywords:** snake venom; toxic effect; multiple organ injury; functional impairment; organic lesion

毒蛇咬伤是热带与亚热带地区常见危重症, 其病情变化快, 症状多样, 致死致残率高, 严重威胁患者生命安全。蛇毒成分复杂, 人们对其毒性机制和毒代动力学等关键问题认知仍然有限。在既往的研究中, 学者重点关注蛇毒的血液毒性、神经毒性、

细胞毒性的病理作用及其机制, 以期指导毒蛇咬伤的临床治疗。然而, 毒蛇咬伤后引起广泛的实体脏器损伤甚至衰竭是其高致死率的主要原因。但当前蛇伤致多脏器损伤作用与机制研究有限, 使人们对蛇咬伤后可能发生的持续数月或数年的脏器或

收稿日期: 2023-05-02

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260937); 江西省教育厅科技一般项目(No: GJJ201236)

[通信作者] 董德刚, E-mail: 20091059@jxutcm.edu.cn; Tel: 0791-87119831

系统性的后遗症或迟发性病症缺乏科学阐释,这严重制约了毒蛇咬伤的临床疗效,预后不理想,仍然有较多的蛇伤患者因病致贫或因病致残。基于此,本文总结了当前毒蛇咬伤引起的心脏、肝脏、肾脏、肺脏、脾脏、脑等实体脏器的功能性或器质性损伤作用及机制,旨在为毒蛇咬伤的临床精准诊治提供参考与借鉴。

## 1 蛇毒成分及蛇伤临床表现

蛇毒是一种高度复杂的混合物,含有丰富的蛋白质和多肽,具有多种生物活性。蛇毒成分主要分为蛋白质、多肽及非蛋白质成分。其中蛋白质及肽类主要包括酶类和非酶类;非蛋白成分包括碳水化合物、脂质、金属离子、核苷酸和胺等<sup>[1]</sup>。蛇毒主要有毒成分及其毒性作用见表 1。

表 1 蛇毒主要有毒成分及其毒性作用

主要有毒成分	毒性作用
蛇毒金属蛋白酶	致水肿、促凝、抗凝以及抑制血小板聚集、局部组织损伤、炎症和坏死
磷脂酶 A <sub>2</sub>	破坏细胞引起水肿、脂溶解或肌溶解
磷酸二酯酶	降解核酸引起低血压、休克
5'核苷酸酶	消化糖基导致凝血延迟
碱性磷酸酶	水解磷酸酯非特异性通过腺苷产生多重毒性
透明质酸酶	扩散因子导致消化、坏死和血管渗漏
L-氨基氧化酶	脱氨导致细胞损伤、凋亡
蛋白酶	水解各种蛋白质 <sup>[2]</sup>
三指毒素	通过受体与心肌细胞膜结合,干扰离子通道、膜稳定性和形成孔的功能,可导致心脏骤停、心肌梗死和心肌细胞损伤
C型凝集素样蛋白	引起细胞骨架损伤、诱导凋亡途径 <sup>[3]</sup>
肌毒素	对骨骼肌有特定作用,影响肌膜的完整性,导致出血和坏死 <sup>[4]</sup>
缓激肽	通过抑制血管紧张素转换酶和增加内源性缓激肽降低血压 <sup>[5]</sup>

蛇毒的种类有血液循环毒素、神经毒素和细胞毒素等,它们可以分别作用或同时作用于多个组织和器官。血液循环毒素的病理作用主要是蛇毒蛋白酶直接或间接作用于血管壁,破坏血管壁的有关结构,直接损害毛细血管内皮细胞,抑制血小板聚集,而导致出血。神经毒素主要分神经突触前神经毒素和突触后神经毒素两类。突触前神经毒素是作用于神经-肌肉接头处的突触前膜,抑制乙酰胆碱释放,从而阻断兴奋传导。突触后神经毒素与运动终板胆碱能受体竞争结合,抑制乙酰胆碱发挥去极化作用,导致神经传导障碍。蛇毒中的细胞毒素可与存在于细胞质膜上的脂蛋白相互作用,导致细胞萎缩<sup>[6]</sup>。

毒蛇咬伤后,患者的临床表现多样。有报道认为,毒蛇咬伤的死亡机制主要与呼吸肌麻痹有关,引起窒息和缺氧缺血性脑病、过敏性休克、失血性休克、心肌病、急性肾小管坏死等。患者也会出现心动过速、瘀点、意识模糊、呕吐、弥散性血管内凝血、急性肾衰竭、休克和筋膜室综合征等症状。通常,实验室检查结果显示纤维蛋白水平降低、贫血(血管内

溶血)、血小板减少及尿素、肌酐和凝血酶原时间/部分升高<sup>[2]</sup>。另外,蛇毒中磷脂酶 A<sub>2</sub> 所致的神经毒性作用,可能导致患者视力障碍(上睑下垂和复视)、吞咽困难、出汗、周围神经麻痹、反射减弱,严重时甚至引发呼吸抑制和瘫痪<sup>[3]</sup>。针对毒蛇咬伤,应立即进行规范化处置,在基础全身治疗下,选择最佳创面的保护性切开引流,及时使用抗蛇毒血清并积极处置全身炎症反应,尽早地消除肿胀,恢复远端供血<sup>[4]</sup>。毒蛇咬伤引起显著的全身性、局部组织及多脏器损伤效应,及时有效地治疗仍是一个富有挑战的临床课题。

## 2 毒蛇咬伤致多脏器损伤作用及机制

### 2.1 毒蛇咬伤心脏毒性

毒蛇咬伤后对心脏的影响有心肌损伤(基于心肌缺血改变后 48 h 内肌钙蛋白 I 升高,ST 升高、ST 压低或 T 波反转)、休克(需要使用血管升压药物的低血压)、心室节律障碍(室性心动过速、室颤、点扭)和心脏骤停<sup>[5]</sup>。蛇咬伤中毒后短暂性低血压和心血管

衰竭的机制已被证实涉及血管介质(例如一氧化氮和前列环素)和自主神经适应<sup>[6]</sup>。此外,蛇毒凝血原激活剂诱导大鼠心血管衰竭,提示凝血酶原激活剂样毒素可能是蛇毒诱导的心血管快速崩溃的原因<sup>[7]</sup>。

心脏组织病理学检查表明,泰国红口蝮(*C. rhodostoma*)毒液中毒后引起心肌纤维广泛肥大和线粒体肿胀。心脏组织中的这些形态变化可归因于毒液中细胞毒性成分的存在<sup>[8]</sup>。斯里兰卡矛头蝮(*Bothrops lanceolatus*)的毒液会损害线粒体氧化磷酸化能力并增加线粒体膜通透性。线粒体损伤相关的分子模式,如线粒体功能障碍可能会改变心肌功能并参与先天免疫应答,这可能与毒液螫入患者发生的的心脏毒性有关。蛇细胞毒素,也称为心脏毒素(Cytotoxic, CTX),分子动力学研究解释了CTX与线粒体膜相互作用,CTX改变了线粒体膜结构从而提高ATP合成酶活性或破坏线粒体功能的分子机制。CTX不仅涉及细胞溶解作用,还涉及细胞内信号介导的细胞死亡途径,其诱导的凋亡途径可以通过死亡受体介导的外在途径和线粒体介导的内在途径,以及溶酶体介导的坏死途径进行<sup>[9]</sup>。CTX还能通过与线粒体内膜中的阴离子磷脂相互作用定位到线粒体,导致线粒体网络碎片化、线粒体密度降低、基底线粒体氧化磷酸化减少和氧化应激<sup>[10]</sup>。一些细胞毒素还会使神经元和心肌膜去极化,导致患者心力衰竭。另外,心肌细胞内Ca<sup>2+</sup>超载也是细胞毒素病理作用的重要机制之一<sup>[11]</sup>。所有毒蛇科的毒液中均检测到磷脂酶A<sub>2</sub>,它具有心脏毒性,可与其他蛇毒成分如利钠肽、缓动肽、血管内皮生长因子、蛇毒金属蛋白酶和蛇毒丝氨酸蛋白酶一起诱发低血压<sup>[5]</sup>。

毒蛇毒液螫入引发心肌梗死的病理生理学机制尚不清楚,目前,学者们普遍认为低血容量和过敏性休克等蛇伤引发心肌梗死的重要机制。毒液的促凝血因子引起冠状动脉血栓形成,直接损伤心肌细胞的同时,毒液诱发的溶血使血液携氧能力降低,再加上毒液的内皮素和沙法毒素引起的冠状血管收缩,最终导致心肌炎,以及心肌出血和微血管凝血酶沉积<sup>[12]</sup>。

毒蛇咬伤后,心脏发生的损伤主要是器质性损伤,损伤特点主要是造成血管微循环的障碍和由细胞毒性引起的心脏毒性。细胞毒素通过影响细胞膜

结构和膜结合蛋白,以及激活细胞凋亡和坏死等途径来介导蛇毒心脏毒性发生。所以,毒蛇咬伤患者应及时监测心脏损伤或其并发症,根据症状、监测的生命体征异常和心电图变化判断是否涉及心脏损伤,作为临床及时有效治疗的重要参考。

## 2.2 毒蛇咬伤脑损伤

蛇咬伤后出现脑血管并发症并不常见但往往致命。有文献报道了蛇伤出血和血栓并发症<sup>[13]</sup>。毒液具有不同浓度的酶,包括蛋白酶、磷脂酶A<sub>2</sub>、透明质酸酶和精氨酸酯水解酶等。巴西珊瑚蛇(*Brazilian Micrurus*)毒中的磷脂酶A<sub>2</sub>在大鼠原代海马细胞培养中显示出神经毒性,当细胞暴露于最高浓度的磷脂酶A<sub>2</sub>时,观察到大量细胞碎片和膜碎裂等坏死迹象<sup>[14]</sup>。还有研究证明磷脂酶A<sub>2</sub>能够穿透脊髓运动神经元和小脑颗粒神经元,并选择性地与线粒体结合,由于这种相互作用导致线粒体损伤<sup>[15]</sup>。另外,由于蛇毒金属蛋白酶、凝血酶和蛋白水解酶毒性等血液毒性酶,导致血管内皮损伤和凝血障碍,毒蛇中毒后经常发生脑出血、缺血性脑卒中、脑梗死和继发性炎症,如果不进行适当的治疗,这些化合物会导致严重的不可逆脑水肿和死亡<sup>[16]</sup>。

脑梗死或缺血性脑卒中是毒蛇中毒后最常见的中枢神经系统并发症,原因是血小板聚集异常。据报道,蝰蛇科(*Viperidae*)蛇毒的有毒成分可引起内皮损伤和血管通透性增加,导致出血性脑卒中。在毒蛇毒液的蛋白质中,蛇C型凝集素样蛋白被认为是通过激活血小板导致缺血性脑卒中的原因,另外蛇毒丝氨酸蛋白酶中的促凝蛋白酶也参与了影响血液凝固的过程<sup>[17]</sup>。

毒蛇咬伤出现的脑损伤主要是器质性损伤,损伤机制主要是蛇毒毒液中的多种成分引发细胞坏死和线粒体损伤、血管内皮损伤和凝血障碍,最后导致脑出血、缺血性脑卒中、脑梗死、脑水肿等。

## 2.3 毒蛇咬伤肝脏毒性

有研究表明,在被毒液螫入的肝脏中检测到肝细胞空泡和淋巴细胞,以及明显的Kupffer细胞和中央静脉充血,还检测到核固缩和嗜酸性细胞质,这表明毒素对肝组织存在炎症作用<sup>[18]</sup>。此外,在被毒液螫入的肝脏病理切片上观察到有淀粉样变性,但具体的机制尚不清楚。肝毒性作用包括胆红素升高和血清丙氨酸、氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 $\gamma$ -

谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶升高。蛇毒诱导肝毒性的机制与肝脏细胞凋亡有关,脂质过氧化和一氧化氮生成增加表明了这一点。蛇毒 L-氨基酸氧化酶是重要的细胞毒性物质,促进细胞释放活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 水平急剧增加会对细胞结构造成严重损害<sup>[19]</sup>。

毒液通过直接作用或免疫(超敏反应)引起天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸转氨酶水平的显著增加,这些是肝毒性的替代标志物,这阐明了毒素对肝细胞的细胞质和线粒体膜的致死作用<sup>[20]</sup>。在孟加拉眼镜蛇(*Naja naja karachiensis*)毒液中丰富的磷脂酶负责膜性磷脂的分解,导致细胞损伤和炎症。磷脂酶 A<sub>2</sub>引起 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP 酶活性的下调,并导致钠离子和水分子更多地流入细胞,随后,质膜脂质双层紊乱,最终引发肝细胞死亡<sup>[21]</sup>。此外,还发现磷脂酶 A<sub>2</sub>可引起患者抗凝,所有药理作用都是由于磷脂水解或磷脂与其他凝血因子结合机制,或两者兼而有之<sup>[22]</sup>。磷脂酶 A<sub>2</sub>引起的抗凝反应引起特异质肝损伤,可能会进一步加重肝损伤<sup>[23]</sup>。

肝脏是外来毒物进入机体后进行氧化、还原、分解和生物转化的重要器官,中毒时毒素易引起肝细胞的毒害和实质性损伤,多为不可逆的损伤,并且毒素还可引起抗凝反应,进而加重肝损伤,因此,早期观察肝功能指标变化对毒蛇咬伤诊疗的具有重要意义。

#### 2.4 毒蛇咬伤肾脏毒性

目前,毒蛇咬伤介导的肾脏毒性已被普遍研究。蛇毒毒液进入人体后通过引起血清尿素和肌酐水平升高而导致严重的肾脏损害<sup>[24]</sup>。不同毒液成分会造成肾小球基底膜部位发生蛋白水解破坏、肾微血管形成微血栓、毒液成分(如磷脂酶 A<sub>2</sub>)对肾小管细胞的直接细胞毒性作用,以及肾小管中肌红蛋白蓄积伴横纹肌溶解等<sup>[25]</sup>。低纤维蛋白原血症患者的趋化因子和细胞因子的相互作用直接受到纤维蛋白原水平的影响,纤维蛋白原将巴西矛头蝮(*Bothrop marajoensis*)毒液诱导的炎症反应和凝血联系起来,毒液中各种蛋白水解酶通过自由基的产生和趋化因子、细胞因子前列腺素等介质的激活和释放来诱导肾脏结构的破坏<sup>[26]</sup>。研究还发现,另一种巴西矛头蝮(*Bothrop leucurus*)毒液的主要成分 L-氨基酸氧化酶以浓度依赖性方式在肾小管上皮细胞系犬肾细胞

(madin-darby canine kidney, MDCK)和人肾皮质近曲小管上皮细胞中诱导细胞凋亡和坏死;MDCK 细胞凋亡诱导伴随着内质网 Ca<sup>2+</sup>释放、ROS 生成和线粒体功能障碍,以及 Bax 蛋白水平表达增强,诱导细胞凋亡 Caspase-3 和 Caspase-7 激活,认为 L-氨基酸氧化酶是巴西矛头蝮(*Bothrop leucurus*)毒液导致其肾毒性的原因<sup>[27]</sup>。另有研究显示,泰国圆斑蛙(*Daboia siamensis*)毒液中磷脂酶 A<sub>2</sub>和金属蛋白酶组分是该毒液急性肾损伤相关的两个主要成分<sup>[28]</sup>。

毒蛇咬伤后肾脏毒液螫入引起的氧化应激在相应的继发性或长期并发症的发展中起关键作用。此外,现有研究显示毒液诱导的细胞凋亡与细胞坏死是其肾脏毒性的主要机制<sup>[29]</sup>。在三色矛头蝮(*Bothrops asper*)毒液中观察到炎症分子(如趋化因子和细胞因子)循环水平增加<sup>[30]</sup>。响应毒液螫入的免疫机制可能在局部和全身并发症中起重要作用,例如急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。蛇毒毒液导致 AKI 的发病机制研究较少,有出血、炎症过程、肾小管中纤维蛋白沉积、免疫复合物形成和毒液的直接作用等。毒蛇咬伤后,肾血管内皮细胞因直接接触毒素在受伤的肾脏中引发早期炎症反应,暴露于毒液的肾细胞作为响应产生介质,如趋化因子和细胞因子,刺激炎症细胞向肾脏的迁移。凝血酶和纤维蛋白可能作为炎症的重要调节因子,其功能失调导致了血栓炎症的发生,这可能是引起 AKI 的作用机制<sup>[31]</sup>。另外,可溶性免疫分子与矛头蝮(*Bothrops atrox*)毒液螫入后的 AKI 的发展相关,免疫分子可以作为 AKI 的潜在预测生物标志物,并证明炎症过程参与这种并发症的发病机制<sup>[32]</sup>。

总之,毒液成分对肾小管细胞的直接细胞毒性作用,诱导细胞炎症因子、免疫因子及 ROS 释放,以及细胞凋亡等导致了其肾毒性的产生。同时,尿液中各种蛋白质增加导致肾小管堵塞坏死,从而导致细胞损伤,直接损伤肾血管内皮细胞,加速对肾脏的损害,导致的肾脏器质性损伤。

#### 2.5 毒蛇咬伤肺脏毒性

毒蛇咬伤后能显著诱发呼吸障碍,也偶发肺出血、肺水肿等肺部实质损伤<sup>[33]</sup>。这些症状是被咬伤患者死亡的主要原因,提示蛇毒中毒引起较为严重的急性肺组织损伤。SARTIM 等<sup>[34]</sup>通过动物实验观察响尾蛇毒素发小鼠急性呼吸衰竭,早期特征为类

花生酸(包括前列腺素E<sub>2</sub>)的存在增加,这是肺部血管通透性增加的原因,晚期特征为中性粒细胞浸润、促炎细胞因子/趋化因子的释放,以及以肺泡间隔增厚和支气管收缩为特征的形态学改变。FIGUEIREDO等<sup>[35]</sup>评估了南美响尾蛇(*Crotalus durissus cascavella*)毒液对小鼠不用时间肺损伤病理学变化,结果显示3 h后观察到间质和肺泡肿胀、坏死、间隔丢失,随后肺泡扩张,肺部炎症浸润肺实质中,引起弥漫性、异质性和急性炎症损伤。在接种后的最初几个小时内白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)增加,随后白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)和白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)增加,表明辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)开始介导免疫反应调节,组织病理学分析显示小鼠出现急性肺部病变、多形核白细胞浸润、肺泡内水肿、充血、出血等显著形态学改变。这些研究结果提示毒蛇咬伤后早期及时肺部损伤识别和治疗对于防止肺损伤进展和提高疗效至关重要。

当前,毒蛇毒液诱发肺损伤的病理生理致病机制尚不完全清楚。有研究观察到由毒液引起的全身炎症反应,与侵袭性急性肺损伤相关,其特征是支气管周围炎症浸润和血管通透性改变伴有斑片状出血病灶<sup>[36]</sup>。对毒素诱导的急性抗原刺激,会发生辅助型T细胞1(T helper 1 cell, Th1)、Th2或辅助型T细胞17(T helper 17 cell, Th17)的免疫应答调节。蛇伤后可诱导IL-6、TNF和白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )水平升高,并可能导致发热、嗜睡、血管舒张及水肿、T细胞和B细胞活化及白细胞募集引起的多种其他症状<sup>[37]</sup>。呼吸系统损伤也可归因于毒液,其原因可能是金属蛋白酶引起的出血或磷脂酶A<sub>2</sub>的作用可导致肺部炎症<sup>[38]</sup>。毒蛇咬伤引起的肺水肿主要是由于急性肾损伤的影响,考虑到大量毒液导致的肾衰竭,肺水肿的发生率可能被严重低估。咬伤可能导致继发于心脏毒性的水源性肺水肿,但确切的毒液特征和作用机制尚未确定<sup>[39]</sup>。巴西矛头蝮(*Bothrops jararacussu*)毒液具有促凝血和抗凝血特性,因为消耗性凝血功能障碍、血小板功能障碍和蝮蛇毒液中出血性失血素(金属蛋白酶)的直接作用和共同作用导致肺出血<sup>[40]</sup>。

毒蛇咬伤导致的肺部损伤种类较多,前期多为

功能性损害,而后期主要为器质性损伤,包括呼吸系统损伤,肺水肿、肺出血。因为毒素的全身作用会引发炎症反应,并增强几种免疫介质的产生,从而激活白细胞的募集、增殖和分化。因此,出现呼吸改变的毒蛇咬伤受害者需要加强肺部监测。

## 2.6 毒蛇咬伤脾脏毒性

脾脏作为人体最大的免疫器官,也是一个较为脆弱的器官,包含许多血管,极易受到外来物的损害。蛇毒液毒素如金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶和磷脂酶A<sub>2</sub>可能影响了血管通透性,导致出血过多,脾脏压力增加,导致脾破裂。另外,蛇咬伤的表现之一是凝血功能衰竭,最常见的表现是去纤维化,随后可能出现出血和器官水肿。毒液中除了直接影响凝血的成分外,还存在出血和其他一些破坏性酶,它们破坏血管内皮和内皮下组织,以及凝血状态和血管系统的完整性。从而导致蛇咬伤后发生非外伤性脾破裂和出血<sup>[41]</sup>。

研究表明印度环蛇(*Bungarus caeruleus*)蛇毒可活化腹膜巨噬细胞,促进一氧化氮、ROS和TNF- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等细胞因子的产生和释放<sup>[42]</sup>。黎巴嫩山蝰(*Montivipera bornmuelleri*)毒液能够上调小鼠脾脏中的TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 和白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)等促炎因子水平,并有减少抗炎因子IL-4和IL-10的趋势,进而参与免疫与炎症反应的调节<sup>[43]</sup>。此外,委内瑞拉响尾蛇(*Crotalus durissus cumanensis*)粗毒液增加了脾脏和淋巴结的基底增殖,对T细胞群和B细胞群具有刺激作用,而其纯化的毒素在有丝裂原存在下略微降低了增殖反应,说明不同的毒素可以调节淋巴细胞的功能激活,使其达到抑制或刺激状态<sup>[44]</sup>。

蛇咬伤导致的脾脏损伤较少出现,主要是由于毒液中的金属蛋白酶、磷脂酶A<sub>2</sub>等引发凝血功能障碍,导致出血过多,最终发生脾破裂,一些毒素还干扰炎症和免疫调节。因此,脾脏损伤包括功能性和器质性损伤。

## 3 结语及展望

毒蛇咬伤已造成全世界数万人死亡和众多身体残疾。毒蛇咬伤往往不是孤立事件,能显著诱发多脏器的损伤。现有研究显示,毒蛇咬伤对心脏、肝脏、肾脏、肺、脾、脑等实体脏器的损伤以器质性损伤

为主,且多是不可逆损伤。蛇毒中的各种有毒成分,尤其是磷脂酶<sub>A</sub><sub>2</sub>、金属蛋白酶、碱性磷酸酶、透明质酸酶等导致机体出现红肿热痛、凝血障碍、细胞凋亡、组织坏死,脏器损伤的临床表现为心肌损伤、心肌坏死、心肌炎、心肌梗死、脑出血、缺血性脑卒中、脑梗死、脑水肿、肝损伤、急性肾损伤、呼吸衰竭、呼吸麻痹、肺不张、肺气肿、肺水肿、肺出血、脾出血、脾破裂等。提示蛇伤后应及时监控患者炎症反应、肝肾功能、凝血标志物、呼吸功能,以及免疫学等相关指标;此外,也应密切监测与毒液相关的过敏反应。

蛇毒成分丰富,中毒后引起的广泛脏器损伤的发病机制较为复杂。现有研究表明炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及免疫功能失调是毒蛇咬伤后实体脏器破坏性损伤的重要机制。单味药物或单一治疗手段对毒蛇咬伤脏器损伤的治疗效果有限,其原因可能与其复杂的致病机制有关。然而目前中医治疗蛇伤的作用与机制尚未完全阐明,基于此,本课题组在之后的研究中将着重探讨蛇伤后脏器损伤及中医药的干预作用与机制,以期为蛇伤脏器损伤的早期诊疗,以及其临床新药物开发、新靶点筛选等方面提供新的思路与方向。

#### 参 考 文 献 :

- [1] MEBS D. Toxicity in animals. Trends in evolution? [J]. *Toxicon*, 2001, 39(1): 87-96.
- [2] ASAD M H H B, MURTAZA G, UBAID M, et al. Naja karachiensis envenomation: biochemical parameters for cardiac, liver, and renal damage along with their neutralization by medicinal plants[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 970540.
- [3] RINCON-FILHO S, NAVES-de-SOUZA D L, LOPES-de-SOUZA L, et al. Micurus surinamensis Peruvian snake venom: cytotoxic activity and purification of a C-type lectin protein (Ms-CTL) highly toxic to cardio myoblast-derived H9c2 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1908-1915.
- [4] MONTECUCCO C, GUTIÉRREZ J M, LOMONTE B. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(18): 2897-2912.
- [5] PÉTERFI O, BODA F, SZABÓ Z, et al. Hypotensive snake venom components-a mini-review[J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2778.
- [6] SLAGBOOM J, KOOL J, HARRISON R A, et al. Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(6): 947-959.
- [7] FEOLA A, MARELLA G L, CARFORA A, et al. Snakebite envenoming a challenging diagnosis for the forensic pathologist: a systematic review[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(11): 699.
- [8] EDGERTON M T, KOEPLINGER M E. Management of snakebites in the upper extremity[J]. *J Hand Surg Am*, 2019, 44(2): 137-142.
- [9] 穆学伟, 吴艺, 王盛, 等. 创面菱形分布切开联合负压封闭引流技术对毒蛇咬伤的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(11): 112-115.
- [10] VARGA C, MALINA T, ALFÖLDI V, et al. Extending knowledge of the clinical picture of Balkan adder (*Vipera berus bosniensis*) envenoming: the first photographically-documented neurotoxic case from South-Western Hungary[J]. *Toxicon*, 2018, 143: 29-35.
- [11] CHAISAKUL J, RUSMILI M R A, HODGSON W C, et al. A pharmacological examination of the cardiovascular effects of Malayan krait (*Bungarus candidus*) venoms[J]. *Toxins (Basel)*, 2017, 9(4): 122.
- [12] CHAISAKUL J, ISBISTER G K, O'LEARY M A, et al. Prothrombin activator-like toxin appears to mediate cardiovascular collapse following envenoming by *Pseudonaja textilis*[J]. *Toxicon*, 2015, 102: 48-54.
- [13] KHIMMAKTONG W, NUANYAEM N, LORTHONG N, et al. Histopathological changes in the liver, heart and kidneys following Malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) envenoming and the neutralising effects of hemato polyvalent snake antivenom[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(9): 601.
- [14] HIU J J, YAP M K K. The myth of cobra venom cytotoxin: more than just direct cytolytic actions[J]. *Toxicon X*, 2022, 14: 100123.
- [15] ZHANG B, LI F, CHEN Z Y, et al. Naja mossambica mossambica cobra cardiotoxin targets mitochondria to disrupt mitochondrial membrane structure and function[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(3): 152.
- [16] WANG C H, WU W G. Amphiphilic beta-sheet cobra cardiotoxin targets mitochondria and disrupts its network[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(14): 3169-3174.
- [17] LIBLIK K, BYUN J, SALDARRIAGA C, et al. Snakebite envenomation and heart: systematic review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(9): 100861.
- [18] ITTYACHEN A M, JOSE M B. Thalamic infarction following a Russell's viper bite[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2012, 43(5): 1201-1204.
- [19] RIGONI M, PAOLI M, MILANESI E, et al. Snake phospholipase A2 neurotoxins enter neurons, bind specifically to mitochondria, and open their transition pores [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(49): 34013-34020.
- [20] de CARVALHO N D, GARCIA R C, FERREIRA A K, et al. Neurotoxicity of coral snake phospholipases A2 in cultured rat hippocampal neurons[J]. *Brain Res*, 2014, 1552: 1-16.
- [21] NAMAL RATHNAYAKA R M M K, KULARATNE S A M, KUMARASINGHE K D M, et al. Ischemic brain infarcts and intracranial haemorrhages following Russell's viper (*Daboia russelii*) bite in Sri Lanka[J]. *Toxicon*, 2017, 125: 70-73.
- [22] HUANG Y K, CHEN Y C, LIU C C, et al. Cerebral complications of snakebite envenoming: case studies[J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(7): 436.
- [23] BARRAVIERA B, COELHO K Y, CURI P R, et al. Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus Durissus terrificus*

- (Laurenti, 1768) snakes in Botucatu (State of São Paulo, Brazil)[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 1995, 37(1): 63-69.
- [24] NAUMANN G B, SILVA L F, SILVA L, et al. Cytotoxicity and inhibition of platelet aggregation caused by an l-amino acid oxidase from *Bothrops leucurus* venom[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1810(7): 683-694.
- [25] OZER J, RATNER M, SHAW M, et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity[J]. Toxicology, 2008, 245(3): 194-205.
- [26] HUFFMAN M A. Animal self-medication and ethno-medicine: exploration and exploitation of the medicinal properties of plants[J]. Proc Nutr Soc, 2003, 62(2): 371-381.
- [27] LU Q, CLEMETSON J M, CLEMETSON K J. Snake venoms and hemostasis[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(8): 1791-1799.
- [28] YOUNGMAN N J, WALKER A, NAUDE A, et al. Varespladib (LY315920) neutralises phospholipase A<sub>2</sub> mediated prothrombinase-inhibition induced by Bitis snake venoms[J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2020, 236: 108818.
- [29] RAZI M T, ASAD M H H B, KHAN T, et al. Antihemorrhagic potentials of *Fagonia cretica* against *Naja naja karachiensis* (black Pakistan cobra) venom[J]. Nat Prod Res, 2011, 25(20): 1902-1907.
- [30] SARKAR S, SINHA R, CHAUDHURY A R, et al. Snake bite associated with acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(12): 3829-3840.
- [31] EVANGELISTA I L, MARTINS A M C, NASCIMENTO N R F, et al. Renal and cardiovascular effects of *Bothrops marajoensis* venom and phospholipase A<sub>2</sub>[J]. Toxicon, 2010, 55(6): 1061-1070.
- [32] MORAIS I C O, PEREIRA G J S, ORZÁEZ M, et al. L-Amino acid oxidase from *Bothrops leucurus* venom induces nephrotoxicity via apoptosis and necrosis[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132569.
- [33] CHAISAKUL J, KHOW O, WIWATWARAYOS K, et al. A biochemical and pharmacological characterization of phospholipase A<sub>2</sub> and metalloproteinase fractions from eastern Russell's viper (*Daboia siamensis*) venom: two major components associated with acute kidney injury[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(8): 521.
- [34] JORGE R J, JORGE A R, DE MENEZES R R, et al. Differences between renal effects of venom from two *Bothrops jararaca* populations from southeastern and southern Brazil [J]. Toxicon, 2017, 125: 84-90.
- [35] OTERO-PATIÑO R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites[J]. Toxicon, 2009, 54(7): 998-1011.
- [36] TEIXEIRA C, FERNANDES C M, LEIGUEZ E, et al. Inflammation induced by platelet-activating viperid snake venoms: perspectives on thromboinflammation[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2082.
- [37] WEN Y M, PARIKH C R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(5): 354-368.
- [38] SRIRANGAN A, PUSHPAKUMARA J, WANIGASURIYA K. A life-threatening complication due to pulmonary haemorrhage following hump-nosed viper bite[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 35.
- [39] SARTIM M A, SOUZA C O S, DINIZ C R A F, et al. Crotoxin-induced mice lung impairment: role of nicotinic acetylcholine receptors and COX-derived prostanoids[J]. Biomolecules, 2020, 10(5): 794.
- [40] FIGUEIREDO R G, GUERREIRO M L D S, AZEVEDO E, et al. Pathophysiological and clinical significance of *Crotalus durissus cascavella* venom-induced pulmonary impairment in a murine model[J]. Toxins (Basel), 2023, 15(4): 282.
- [41] AZEVEDO E, FIGUEIREDO R G, PINTO R V, et al. Evaluation of systemic inflammatory response and lung injury induced by *Crotalus durissus cascavella* venom[J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0224584.
- [42] PETRICEVICH V L. Cytokine and nitric oxide production following severe envenomation[J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2004, 3(3): 325-332.
- [43] AGARWAL R, SINGH A P, AGGARWAL A N. Pulmonary oedema complicating snake bite due to *Bungarus caeruleus*[J]. Singapore Med J, 2007, 48(8): e227-e230.
- [44] HERATH N, WAZIL A, KULARATNE S, et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury in hump-nosed viper (*Hypnale* species) envenoming: a descriptive study in Sri Lanka[J]. Toxicon, 2012, 60(1): 61-65.
- [45] BENVENUTI L A, FRANÇA F O S, BARBARO K C, et al. Pulmonary haemorrhage causing rapid death after *Bothrops jararacussu* snakebite: a case report[J]. Toxicon, 2003, 42(3): 331-334.
- [46] SENTHILKUMARAN S, VIJAYAKUMAR P, SAVANIA R, et al. Splenic rupture and subsequent splenectomy in a young healthy victim following Russell's viper bite[J]. Toxicon, 2021, 204: 9-13.
- [47] BHATTACHARYA S, GHOSH P, DE T, et al. In vivo and in vitro antileishmanial activity of *Bungarus caeruleus* snake venom through alteration of immunomodulatory activity[J]. Exp Parasitol, 2013, 135(1): 126-133.
- [48] YACOUB T, RIMA M, SADEK R, et al. *Montivipera bornmuelleri* venom has immunomodulatory effects mainly up-regulating pro-inflammatory cytokines in the spleens of mice[J]. Toxicol Rep, 2018, 5: 318-323.
- [49] PULIDO-MÉNDEZ M M, AZUAJE E, RODRÍGUEZ-ACOSTA A. Immunotoxicological effects triggered by the rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*, *mapanare* (*Bothrops colombiensis*) venoms and its purified fractions on spleen and lymph nodes cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(5): 484-492.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 杨悦,李玉梅,董德刚. 毒蛇咬伤致多脏器损伤作用及机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(3): 63-69.

Cite this article as: YANG Y, LI Y M, DONG D G. Advances in research on the multi-organ damage and mechanisms induced by snake envenomation[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(3): 63-69.