

毒蛇咬伤的中毒机制及治疗方法研究进展

陈晓春¹ 黄秋燕² 莫小莹¹ 谢洁兰¹ 潘真真¹ 韦志英¹

梁平² 罗威² 梁波² 李耀华¹ 潘小姣¹

¹广西中医药大学, 广西壮族自治区南宁 530200; ²梧州市中医医院, 广西壮族自治区梧州 543003

通信作者: 潘小姣, Email: 275811455@qq.com

【摘要】 毒蛇咬伤是一种较为特别的外科损伤急症, 蛇毒经过血液和淋巴系统吸收, 进而引发神经系统、心血管系统、血液系统及呼吸系统等一系列并发症, 具有发病速度快, 病死率高的特点, 如未得到及时有效治疗, 会严重危害伤者生命, 毒蛇咬伤问题已经成为全球不容忽视的公共卫生问题。因此, 许多学者对毒蛇咬伤的治疗方面开展了大量的研究, 在运用抗蛇毒血清等西医治疗方法的基础上, 加用中医药辅助治疗, 使临床疗效显著提高。现对近年来毒蛇咬伤的中毒机制及治疗方法进行总结, 以期为日后毒蛇咬伤的临床治疗和 Related 实验研究提供参考。

【关键词】 毒蛇咬伤; 中毒机制; 治疗方法; 抗蛇毒血清; 中医药

基金项目: 广西壮族自治区中医药管理局科研项目 (GZZJ202029, GZZJ202030, GXZY20210230); 广西壮瑶药重点实验室开放课题 (GXZYZZ202010); 广西中医药大学研究生科研创新项目 (YCSZ2022005)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.025

Research progress on poisoning mechanism and treatment of snakebite

Chen Xiaochun¹, Huang Qiuyan², Mo Xiaoying¹, Xie Jielan¹, Pan Zhenzhen¹, Wei Zhiying¹, Liang Ping², Luo Wei², Liang Bo², Li Yaohua¹, Pan Xiaojiao¹

¹Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Guangxi Wuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuzhou 543003, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Pan Xiaojiao, Email: 275811455@qq.com

【Abstract】 Snake bite is a special surgical injury. Snake venom is absorbed through the blood and lymphatic system, and then causes a series of complications of the nervous system, cardiovascular system, blood system and respiratory system. It has the characteristics of rapid onset and high mortality, if not treated promptly and effectively, it can seriously endanger the life of the injured person. Snakebite envenomation has become a global public health problem that cannot be ignored. Therefore, many scholars have carried out a large number of studies on the treatment of venomous snake bites. On the basis of Western medicine treatment such as antivenom, traditional Chinese medicine (TCM) has been used to significantly improve the clinical efficacy. This paper summarizes the research on the poisoning mechanism and treatment of snakebite in recent years, in order to provide reference for the clinical treatment and related experimental research of snakebite in the future.

【Key words】 Snakebite; Poisoning mechanism; Therapeutic method; Antivenom; Traditional Chinese medicine

Fund program: Projects Funded by Guangxi Zhuang Autonomous Region Administration of Traditional Chinese Medicine and the Food and Drug Administration (GZZJ202029, GZZJ202030, GXZY20210230); Open Project of Guangxi Zhuang Yao Pharmaceutical Key Laboratory (GXZYZZ202010); Postgraduate Scientific Research Innovation Project of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine (YCSZ2022005)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.025

在世界各地, 蛇咬伤毒害仍是一种未被充分报告的人类健康危害。蛇毒可在体内快速经淋巴和血循环扩散, 致使人体中毒而引起局部和全身并发症, 尤其是当缺乏抗蛇毒血清时。蛇咬伤毒的受伤部位通常为四肢, 其他部位少见, 且呈现季节性和地方性。不同种类毒蛇咬伤症状各有不同, 典型的局部症状为呈两点状分布的毒牙咬痕、疼痛、麻木、肿胀、出血、瘀斑、溃烂等, 周身症状表现为胸闷、心律失常、呼吸抑制、视力模糊, 严重者出现五官及内脏出血、溶血、急性肾衰竭等。患者在中毒后应迅速进行局部清理, 有条件者应尽快注射抗蛇毒血清, 无法及时得到血清治疗者可先使用有效的中草药进行治疗。现通过总结和分析近年来毒蛇咬伤救治的相关文献, 对毒蛇的种类、中毒机制、治疗方法和

解毒机制进行综述, 以期为日后毒蛇咬伤的临床治疗和 Related 实验研究提供参考。

1 毒蛇的种类

全世界约有 3 300 种蛇, 我国有 210 多种, 其中毒蛇种类有 57 种, 剧毒蛇类有 10 种^[1]。根据蛇毒所含成分的不同, 可将毒蛇大致分为神经毒蛇、血循毒(或血液毒)蛇、细胞毒蛇以及混合毒蛇 4 大类^[2]。

2 毒蛇的中毒机制

2.1 蛇毒的化学成分: 蛇毒是一种蛇在进化过程中形成的改良唾液, 含有多种具有高效生物学特性的复杂多肽或蛋白质类成分, 这些物质多以酶或非酶蛋白质的形式存在, 其化学成分组成和在唾液中的浓度不仅与蛇的科属差

异及个体大小有关,也与蛇的生活环境及捕食习惯密切相关,其中主要活性成分为蛇毒金属蛋白酶(snake venom metalloproteinases, SVMP)、磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)、透明质酸酶(snake venom hyaluronidases, SVHY)、L-氨基酸氧化酶(L-amino acid oxidase, LAAO)、乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AChE)、丝氨酸蛋白酶(snake venom serine proteinases, SVSP)、三指毒素(three-finger toxin, 3FTx)、解离素、蛋白酶抑制剂、富含半胱氨酸的分泌蛋白(cysteine-rich secretory protein, CRISP)及 C 型凝集素(C type lectin, CTL)等。蛇毒的成分分类及组成(图 1)^[3-4]。

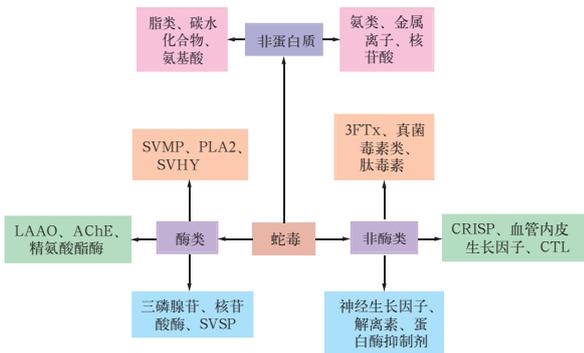


图 1 蛇毒的化学成分及组成

2.2 中毒机制

2.2.1 神经毒:神经毒性毒液效应的主要毒素是各种 PLA2 成员(主要为分泌型 PLA2)和 3FTx,主要作用部位为神经肌肉接头,分为 β -神经毒素和 α -神经毒素,可作用于神经肌肉接头的突触前和突触后乙酰胆碱受体,前者可抑制乙酰胆碱释放,后者可抑制乙酰胆碱受体,均可引起神经-肌肉传导阻滞而导致肌肉麻痹,进而出现呼吸无力,加上大量黏液胶样分泌物堵塞气道而引起呼吸衰竭,缺氧进一步加剧导致器官功能衰竭^[5-8]。在严重中毒的斯里兰卡刺蛇咬伤中观察到的轻度神经毒性很可能与碱性 S 型 PLA2 的效力较低有关,尽管其在毒液中的相对丰度较高^[9]。

2.2.2 血液毒:影响凝血系统的蛇毒成分主要为 SVMP、SVSP、PLA2 及各种促凝剂分子等^[10]。蛇毒蛋白酶可直接或间接作用于血管壁,破坏血管壁的有关结构,诱导血管活性物质如缓激肽等的释放,损伤毛细血管内皮细胞,拮抗血小板聚集而引发出血;蛇毒溶血因子可直接作用于血细胞膜,使其渗透性和脆性增加^[11]。常见的 PLA2 最有可能通过水解或结合凝血过程中必需的促凝血磷脂来延长血液凝固时间^[12]。一些 PLA2 可以与其他凝血因子(如凝血酶原和凝血酶等)结合,导致血浆磷脂水解生成溶血磷脂,因此可以抑制血液凝固,主要表现为溶血、凝血功能障碍等^[13]。

2.2.3 细胞毒:毒液中具有细胞毒的成分主要为 SVMP、LAAO 和 SVHY 等^[14]。SVMP 的大多数成员都是单体,与其他类群一样,这些毒素经过蛋白水解消化,产生具有一个或两个结构域的毒素。LAAO 有助于 L-氨基酸的氧化脱氨基反应生成酮酸、氨和过氧化氢,能在体内引起多种药理学作

用,包括凝血功能障碍、抑制血小板聚集和细胞毒性。蛇毒中的 SVHY 能消化细胞外基质上的透明质酸,使伤口局部组织透明质酸解离,增加组织通透性,从而加速毒液毒素在组织内的扩散和吸收^[15-16]。不同种类蛇毒的化学成分、生理学效应及临床症状见表 1^[17-22]。

表 1 不同种类蛇毒的化学成分、生理学效应及临床症状

蛇毒种类	神经毒	血液毒	细胞毒
化学成分	PLA2、3FTx、CRISP、AChE 和肽毒素等	SVMP、SVSP、PLA2、LAAO、CTL、蛋白酶抑制剂等	SVMP、PLA2、LAAO、SVHY、CTL 等
生理效应	神经-肌肉传导阻滞、弛缓性麻痹	凝血功能障碍、血小板减少、肌酐升高、纤维蛋白耗尽等	心肌细胞去极化、抑制血小板聚集、急性骨骼肌损伤、细胞学改变和诱导细胞凋亡等
临床症状	肌肉麻痹、视力障碍、麻木、吞咽困难、出汗、周围神经麻痹、呼吸抑制等	局部和全身性出血、低血压、休克、心律失常、凝血功能障碍等	出血、肌坏死和水疱、局部水肿、血管通透性增加等

3 治疗方法和解毒机制

3.1 抗蛇毒血清治疗

3.1.1 治疗方法:抗蛇毒血清是从马或绵羊血浆中提取出来的经胃酶消化后的蛇毒免疫球蛋白或片段,为无色或淡黄色的澄明液体,内含特异性抗体,是药物治疗的主要手段,为临床上公认治疗毒蛇咬伤最有效的药物,主要与游离蛇毒结合起作用。近年来,我国研制的各种类型抗蛇毒血清先后在科研和临床上使用。目前,临床上多采用同科属抗蛇毒血清的交叉治疗或联合治疗。王璠等^[23]在 30 min 内对中华眼镜蛇咬伤的模型兔静脉注射抗眼镜蛇毒血清,结果显示,抗眼镜蛇毒血清能有效改善其心肌、肝脏及肾脏功能,但对局部坏死面积作用不明显。郭敏军等^[24]对 62 例重型蝮蛇咬伤患者注射抗蝮蛇毒血清,结果显示,平均住院时间(6.5±2.5)d,较少出现急性肾衰竭和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),整体治愈率为 95.16%。韦文林^[25]同时对竹叶青蛇咬伤患者分别注射抗蝮蛇毒血清与抗五步蛇毒血清,结果显示,后者对治疗竹叶青蛇咬伤有促进凝血功能恢复的作用,这与蔡婷婷等^[26]在竹叶青蛇咬伤中毒时优选抗五步蛇毒血清的结果一致。陈海东等^[27]对 70 例毒蛇咬伤急性重症患者注射抗蛇毒血清加以辅助治疗,结果显示,其肝肾功能和凝血功能得到明显改善。另外,抗蛇毒血清注射时间、方法及注射量同样对毒蛇咬伤的治疗效果有影响,具体内容详见表 2^[11]。

3.1.2 解毒机制:抗蛇毒血清(抗蛇毒血清免疫球蛋白)制备利用的是 III 型变态反应,抗原抗体免疫原理,主要是将蛇毒注射到动物宿主体内后,从动物血浆中纯化得到的免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG) 抗体或抗体片段^[5]。在人体内,抗体(抗蛇毒血清)能识别并特异性结合尚未与组织细胞结合的抗原(蛇毒毒素),中和体内的游离毒素而发挥解

毒作用,执行该功能的结构是抗体的 V 区,其中互补决定区 (complementarity determining region, CDR) 部位(抗原结合部位)在识别和结合特异性抗原中起决定性作用。

表 2 不同种类毒蛇注射的抗蛇毒血清种类、注射量、注射时间及方法

毒蛇科类	毒蛇名称	抗蛇毒血清	注射剂量	注射时间及方法
眼镜蛇科	银环蛇	抗银环蛇血清或	10~20 kU 或	注射时间:被咬伤后 2~8 h 内疗效最好
		抗眼镜蛇毒血清	2~4 kU	
	金环蛇	抗银环蛇血清或	10~20 kU 或	注射方法:通常采用静脉注射,也可作肌肉或皮下注射,1 次完成
		抗眼镜蛇毒血清	2~4 kU	
眼镜蛇		抗眼镜蛇毒血清或	2~4 kU 或	注射前必须进行过敏试验,阴性者才可全量注射
		抗银环蛇毒血清	30~60 kU	
眼镜王蛇		抗眼镜蛇毒血清或	3~6 kU 或	
		抗银环蛇毒血清	30~60 kU	
蝮蛇科	尖吻蝮 (五步蛇)	抗五步蛇毒血清或	8~16 kU 或	
		抗蝮蛇毒血清	6~12 kU	
白唇竹叶青		抗五步蛇毒血清或	6~8 kU 或	
		抗蝮蛇毒血清	6~12 kU	
蝮蛇科、其他蝮蛇		抗蝮蛇毒血清	6~12 kU	

3.2 中医药治疗

3.2.1 口服中药及其解毒机制: 竹叶青蛇咬伤常伴有凝血功能障碍,刘磊等^[28]将蛇咬伤患者随机分为常规治疗组、抗蛇毒血清组、生姜泻心汤组,结果表明,生姜泻心汤可以改善血小板计数(platelet count, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)的水平,提高临床疗效。刘强^[29]同样以凝血五项为指标,观察凉血解毒汤对竹叶青蛇咬伤患者的临床疗效,发现该药可延长 PT、APTT 及凝血酶时间(thrombin time, TT),减缓 Fib 的下降,但对 PLT 作用不明显。张燕等^[30]回顾性分析了竹叶青蛇咬伤患者的救治数据,发现口服蛇伤凉血合剂的疗效、疗程及费用与使用抗蝮蛇毒血清相当,若与抗五步蛇血清联合使用,疗效最佳^[2]。陈俊^[31]有关蝮蛇咬伤大鼠模型采用 717 解毒合剂治疗的研究表明,717 解毒合剂可以明显缩短肿胀、疼痛、瘀斑消退及治疗时间。梁平等^[32]对 3 例红脖颈槽蛇咬伤患者施以口服院内制剂蛇伤胶囊并加以其他治疗,结果显示解毒效果良好。王万春等^[33]研究表明,莲花解毒汤治疗毒蛇咬伤尤其是联合抗蝮蛇血清治疗蝮蛇咬伤有显著疗效,可以快速中和体内游离蛇毒。

口服中药的解毒机制包括:莲花解毒汤联合抗蝮蛇血清治疗能明显降低蝮蛇咬伤患者血清 PLA₂ 含量^[1]。717 解毒合剂可通过抑制核转录因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路的激活,降低 NF-κB 的表达和肝组织中的环氧合酶-2(cyclooxygenase, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等的蛋白表达水平而发挥作用^[31]。在蛇伤救治中使用频率较高的中药有蚤休、半边莲、黄连、半枝莲及大黄等。蚤休又名重楼,七叶一枝花,主要化学成分为蚤休皂苷、薯蓣皂苷、黄酮及甾酮等,蚤休皂苷具有抗

脂质氧化的作用,可通过激活血小板二磷酸腺苷受体的释放及促进血栓素 A₂ 的生成诱导血小板聚集,止血效果较好;且有学者发现,蚤休皂苷 II 有较强的免疫调节作用^[34]。半边莲的功效为清热解暑,利尿消肿,其发挥镇痛消炎作用的主要化学成分为黄酮及生物碱类物质,通过下调 iNOS 的蛋白表达,抑制炎症细胞因子释放从而有效缓解毒蛇咬伤的红肿热痛症状^[31];此外,半枝莲中的总黄酮、多糖及挥发油还可发挥抗氧化、抗炎及调节免疫的作用,为咬伤部位提供了保护作用^[35]。黄连治疗毒蛇咬伤的机制与其解热抗炎和保护胃黏膜及心血管系统等的作用有关,其主要有效成分盐酸小檗碱可抑制前列腺素 E₂ 和中性粒细胞中 PLA₂ 的活性,减少蛋白质、核酸、胃酸的生成;调节心肌细胞 Ca⁺、Na⁺ 的浓度和 5-羟色胺、多巴胺的水平,抑制血小板的聚集,保护心血管系统^[36]。大黄中的大黄素和大黄素通过清除超氧阴离子自由基、内毒素,抑制单核细胞、转化生长因子-β 的活性起免疫调节、消炎镇痛的作用^[37]。

3.2.2 其他中医治疗方法: ① 外敷:李小玲等^[38]运用四黄散外敷竹叶青蛇咬伤患处,可以明显缩短疼痛时间、肿胀开始消退时间、肿胀完全消退时间。② 拔罐:杨雨竹等^[39]采用双黄蛇伤散药物罐拔罐联合外敷治疗毒蛇咬伤,可有效缓解患者肢体肿胀、疼痛症状。③ 熏蒸和浸泡:程平玉等^[40]在挤出蛇毒的基础上用中药熏洗方熏洗患肢,结果显示,肿胀消退时间、疼痛时间缩短。先用七叶一枝花酊剂外涂肢体肿胀处,并在 72 h 开始使用中药蛇伤熏洗剂熏蒸及肢体浸泡,结果表明,肿胀消退时间缩短^[41]。④ 针灸:夏瑜等^[42]对患者咬伤部位施以八风、八邪灸疗,临床疗效明显提高,疼痛时间、消肿时间及住院时间明显缩短。⑤ 灌肠:钟伟坚等^[43]在常规西医疗法基础上加用通腑排毒汤保留灌肠治疗,结果显示,观察组总有效率高于对照组,治疗 24 h 后超敏 C-反应蛋白水平和各尿检指标阳性率均低于对照组。

3.3 其他治疗方法: 对于某些会导致更高组织坏死率毒蛇毒液,如眼镜蛇,手术干预更为常见,包括筋膜切开术、伤口清创术、切口排毒、皮肤移植及皮瓣移植等,可减少创面感染率和功能障碍发生率^[5]。Bothrops leucurus 是巴西东北部蛇咬伤的主要毒蛇品种,采用光生物调节疗法(photobiomodulation therapy, PBMT)治疗可减少毒液引起的过度伤害感受、水肿,并减轻了毒液诱导的肌毒性^[44]。覆盖式负压封闭引流术常被运用在危重型毒蛇如竹叶青蛇咬伤患者,能改善患者凝血功能,减少局部组织坏死,促进康复^[45-46]。此外,采用血液灌流法等方法也可以有效清除患者体内大分子毒素,起到辅助治疗的效果^[27]。

4 结语

综上所述,在毒蛇咬伤后,最有效的治疗方法是注射抗蛇毒血清,且必须尽快注射。另外,血清品种较少,生产不足,对存储要求较高,而且极易产生如血清病、过敏反应等。因此,在治疗过程中要坚持以抗毒血清治疗为主、中医药治疗为辅的思想。中西医结合共同治疗毒蛇咬伤,不仅可以提高抗毒血清的临床疗效、减少不良反应;而且还能缩短疗程、

减少并发症。此外,毒蛇咬伤事件多在野外发生,须就地取材找到并立即使用可以解毒或缓解中毒症状的中草药,或者随身携带具有相似功效的口服或外用药物制剂,能极大程度挽救患者的生命。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴斐. 莲花解毒汤联合抗蝮蛇毒血清治疗蝮蛇咬伤临床研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [2] 张燕. 中药联合两种抗蛇毒血清治疗竹叶青咬伤对比研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [3] Munawar A, Ali SA, Akrem A, et al. Snake venom peptides: tools of biodiscovery [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10 (11): 474. DOI: 10.3390/toxins10110474.
- [4] Dutta S, Chanda A, Kalita B, et al. Proteomic analysis to unravel the complex venom proteome of eastern India Naja naja: correlation of venom composition with its biochemical and pharmacological properties [J]. *J Proteomics*, 2017, 156: 29–39. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.12.018.
- [5] Russell JJ, Schoenbrunner A, Janis JE. Snake bite management: a scoping review of the literature [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2021, 9 (4): e3506. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003506.
- [6] Silva A, Hodgson WC, Isbister GK. Antivenom for neuromuscular paralysis resulting from snake envenoming [J]. *Toxins (Basel)*, 2017, 9 (4): 143. DOI: 10.3390/toxins9040143.
- [7] Silva A, Maduwage K, Sedgwick M, et al. Neuromuscular effects of common krait (Bungarus caeruleus) envenoming in Sri Lanka [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10 (2): e0004368. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004368.
- [8] 蓝洲, 宁宗, 张剑锋, 等. 救治眼镜王蛇咬伤的临床报告 [J]. *蛇志*, 2015, 27 (4): 435–436. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2015.04.054.
- [9] Silva A, Kuruppu S, Othman I, et al. Neurotoxicity in Sri Lankan Russell's Viper (Daboia russelii) envenoming is primarily due to U1-viperitoxin-Dr1a, a pre-synaptic neurotoxin [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31 (1): 11–19. DOI: 10.1007/s12640-016-9650-4.
- [10] Xiong SW, Huang CH. Synergistic strategies of predominant toxins in snake venoms [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 287: 142–154. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.02.004.
- [11] 中国蛇伤救治专家共识专家组. 2018 年中国蛇伤救治专家共识 [J]. *蛇志*, 2018, 30 (4): 561–567. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2018.04.001.
- [12] Maduwage K, Isbister GK. Current treatment for venom-induced consumption coagulopathy resulting from snakebite [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014, 8 (10): e3220. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003220.
- [13] Dutta S, Gogoi D, Mukherjee AK. Anticoagulant mechanism and platelet deaggregation property of a non-cytotoxic, acidic phospholipase A2 purified from Indian cobra (Naja naja) venom: inhibition of anticoagulant activity by low molecular weight heparin [J]. *Biochimie*, 2015, 110: 93–106. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.12.020.
- [14] Escalante T, Ortiz N, Rucavado A, et al. Role of collagens and perlecan in microvascular stability: exploring the mechanism of capillary vessel damage by snake venom metalloproteinases [J]. *PLoS one*, 2011, 6 (12): e28017. DOI: 10.1371/journal.pone.0028017.
- [15] Slogboom J, Kool J, Harrison RA, et al. Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise [J]. *Br J Haematol*, 2017, 177 (6): 947–959. DOI: 10.1111/bjh.14591.
- [16] 郑武, 邹荣生, 戴春山. 500 例蛇伤患者流行特征分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (5): 285. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.05.017.
- [17] Holstege CP, Dobmeier SG, Bechtel LK. Critical care toxicology [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2008, 26 (3): 715–739, viii–ix. DOI: 10.1016/j.emc.2008.04.003.
- [18] Seifert SA, Armitage JO, Sanchez EE. Snake envenomation [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (1): 68–78. DOI: 10.1056/NEJMra2105228.
- [19] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会蛇伤急救专家组. 毒蛇咬伤的临床分型及严重程度评分标准(修订稿)[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2002, 9 (1): 18. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2002.01.033.
- [20] Floriano RS, Schezaro-Ramos R, Silva NJ Jr, et al. Neurotoxicity of Micrurus lemniscatus lemniscatus (South American coral snake) venom in vertebrate neuromuscular preparations in vitro and neutralization by antivenom [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93 (7): 2065–2086. DOI: 10.1007/s00204-019-02476-9.
- [21] Benati RB, Costa TR, Cacemiro MDC, et al. Cytotoxic and pro-apoptotic action of MjTX-1, a phospholipase A2 isolated from Bothrops moojeni snake venom, towards leukemic cells [J]. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2018, 24: 40. DOI: 10.1186/s40409-018-0180-9.
- [22] Keyler DE, Gopalakrishnakone P. *Clinical toxicology* [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2017: 1–19.
- [23] 王璠. 中华眼镜蛇咬伤中毒兔模型建立及其抗蛇毒血清作用时效性的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [24] 郭敏军, 陈少英, 梁子敬. 抗蝮蛇毒血清治疗重型蝮蛇咬伤疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2017, 29 (7): 173–174.
- [25] 韦文林. 抗蝮蛇毒血清与抗五步蛇毒血清在竹叶青蛇咬伤治疗中的应用研究 [J]. *蛇志*, 2021, 33 (3): 254–256. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2021.03.002.
- [26] 蔡婷婷, 李天星, 叶曜衢, 等. 竹叶青蛇咬伤中毒抗蛇毒血清的选用与优化探讨 [J]. *蛇志*, 2021, 33 (2): 121–124. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2021.02.001.
- [27] 陈海东, 张炎安. 血液灌流联合抗蛇毒血清对蛇咬伤所致急性重症患者的疗效 [J]. *蛇志*, 2019, 31 (3): 322–324. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2019.03.004.
- [28] 刘磊, 曾林生, 刘林华, 等. 生姜泻心汤治疗竹叶青蛇咬伤致凝血功能障碍的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30 (8): 1388–1391. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.08.018.
- [29] 刘强. 凉血解毒汤治疗竹叶青蛇咬伤的临床疗效研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [30] 张燕, 刘强, 黄培颖, 等. 以中药制剂蛇伤凉血合剂为主治疗竹叶青蛇咬伤的回溯性分析 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29 (4): 675–677. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2020.04.030.
- [31] 陈俊. 717 解毒合剂治疗蝮蛇咬伤的临床及实验研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [32] 梁平, 王展福, 邓晓东, 等. 红脖颈槽蛇咬伤中毒 3 例 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (9): 644–646. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.015.
- [33] 王万春, 陈俊, 董德刚, 等. 莲花解毒汤治疗毒蛇咬伤 300 例临床观察 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31 (6): 1386–1388. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.06.032.
- [34] 张媛, 唐大轩, 张莉, 等. 重楼皂苷 I、VI 及总皂苷镇痛抗炎作用研究 [J]. *四川中医*, 2020, 38 (5): 68–70.
- [35] 严威. 半枝莲的化学成分及生物活性研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.
- [36] Tan HL, Chan KG, Pusparajah P, et al. Rhizoma coptidis: a potential cardiovascular protective agent [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 362. DOI: 10.3389/fphar.2016.00362.
- [37] 王志旺, 郭玫, 马丹, 等. 不同产地大黄对高脂血症大鼠血脂及抗氧化作用的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2015, 31 (3): 278–281. DOI: 10.13459/j.cnki.cjap.2015.03.023.
- [38] 李小红, 沈芳华. 四黄散外敷对竹叶青蛇咬伤肿胀的疗效观察 [J]. *蛇志*, 2021, 33 (1): 5–7. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2021.01.002.
- [39] 杨雨竹, 冯健兰, 曾林生, 等. 双黄蛇伤散药物罐缓解毒蛇咬伤所致肢体肿胀的效果分析 [J]. *现代医院*, 2019, 19 (5): 758–760, 763. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2019.05.039.
- [40] 程平玉, 郑素兰. 中药熏洗方治疗毒蛇咬伤局部肿胀的疗效观察和护理 [J]. *内蒙古中医药*, 2015 (2): 87–88. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2015.02.091.
- [41] 王世军, 杨旭, 黄小宾, 等. 七叶一枝花酊联合蛇伤熏洗方治疗蛇伤后肢体肿胀的临床观察 [J]. *光明中医*, 2015 (9): 1872–1874. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2015.09.024.
- [42] 夏瑜, 俞利霞, 袁丞达, 等. 蛇伤散外敷联合艾灸治疗五步蛇咬伤的临床观察与护理 [J]. *中国现代医生*, 2020, 58 (18): 168–171.
- [43] 钟伟坚. 通腑排毒汤保留灌肠对蝮蛇咬伤患者炎症与尿液指标变化的影响分析 [J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36 (15): 66–67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2017.15.058.
- [44] Lauria PSS, Maia-Marques R, Oliveira R, et al. Effects of photobiomodulation therapy on the local experimental envenoming by Bothrops leucurus snake [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2021, 214: 112087. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112087.
- [45] 罗毅, 张剑锋, 翟崇宇, 等. 覆盖式负压封闭引流技术运用于广西竹叶青属毒蛇咬伤的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (10): 1241–1246. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200316-00217.
- [46] 郑志鹏, 陈功雷, 梁伟, 等. VSD 负压吸引排毒术在危重型毒蛇咬伤中的临床应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (11): 1026–1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.013.

(收稿日期: 2022-08-30)