

山豆根中毒性脑病1例报告及相关文献复习

赵丹,王海萍

关键词 山豆根;神经毒性;预防及治疗

中图分类号 R741;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190429

本文引用格式:赵丹,王海萍.山豆根中毒性脑病1例报告及相关文献复习[J].神经损伤与功能重建,2020,15(6):371-372.

山豆根是植物越南槐的根,从古至今应用范围非常广泛,因其具有清热解毒功效,以往多用于治疗咽喉肿痛、牙齿发炎、上呼吸道感染等,现代治疗更广泛地应用于慢性肝炎、恶性肿瘤等^[1]。随着国民对中药治疗理念的重视程度增加,同时我国恶性肿瘤的治疗方案中西医结合应用增多,山豆根得到更广泛的应用,但山豆根毒理不明,临床上因不规范使用引起中毒的病例逐渐增多。本文收治1例山豆根中毒患者,报道如下。

1 临床资料

患者,男,59岁,农民。因“头晕6 d,加重伴行走不稳2 d”于2018年1月10日收入我院。患者2018年1月3日因结肠癌身体虚弱就诊于当地诊所,并开始煎服含山豆根、丹参等中药的汤剂,每日1副,手写土方并未标明具体剂量。服用中药1 d后开始出现随体位改变而加重的头晕,伴恶心感,无呕吐,院外颅脑CT未见明显异常,未予特殊治疗。当天患者逐渐出现言语含混、吞咽困难、饮水呛咳等不适,来我院急诊给予补液等治疗后吞咽困难、饮水呛咳等症状好转,遗留头晕发作及言语含混。2018年1月8日患者头晕明显加重,并出现多次呕吐(非喷射性),每次呕吐约300 mL胃内容物,于家中发生跌倒伴随双眼向上凝视,凝视持续约2 min后恢复,但遗留视物重影,后出现吟诗样言语、行走不稳等症状,于2018年1月9日来我院急诊,次日完善颅脑MR示:双侧齿状核、脑干后部对称性异常信号影(图1)。急诊以“山豆根中毒性脑病”收入我科。患者于2018年1月4日至2018年1月9日发病期间未间断服用含山豆根的中药。入院查体:T 36℃,P 70次/分,R 17次/分,BP 137/75 mmHg。心肺等一般查体无异常。神经系统查体:意识清楚,认知功能正常,吟诗样语言,双侧瞳孔等大等圆,直径约4 mm,对光反应灵敏,粗测双眼视力正常,右眼上视受限,露白约1 mm,无自发性眼震,双眼睑闭合有力,双侧鼻唇沟对称,露齿、鼓腮无异常,伸舌居中,舌震颤,舌肌无萎缩,咽反射存在,颈软,四肢肢体肌力V级,肌张力正常,深浅感觉对称存在,双下肢腱反射(+),双侧Babinski征(-),双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验均不稳准,Romberg征(+),脑膜刺

激征阴性。辅助检查:血常规:白细胞 $11.67\times 10^9/L$,中性粒细胞 $8.06\times 10^9/L$,余凝血常规、肝肾功能、电解质、尿常规、大便常规等未见明显异常。颈动脉超声示:双侧颈动脉粥样硬化并斑块形成。胸部CT未见异常。全腹CT示:结肠肿物伴多发淋巴结肿大,并肝脏转移可能性大。入院诊断:山豆根中毒性脑病;结肠癌。治疗:停用口服中药,并给予甲强龙80 mg静脉滴注改善脑水肿,1次/d,持续3 d,然后顺序递减;甲钴胺营养神经、硫辛酸注射液改善代谢、维生素C、维生素B₆等补液维持电解质平衡及利尿促进毒物排出等对症支持治疗。转归:患者入院治疗2 d后头晕明显好转,未再出现恶心、呕吐,右眼上视露白消失,吟诗样言语行走不稳明显好转,双侧指鼻试验欠稳准,双侧跟-膝-胫试验稳准。治疗5 d后患者无头晕,言语较流利,眼球各方向运动可、无复视,无饮水呛咳,无明显肢体运动障碍,病情好转出院,院外未遵嘱复诊及复查颅脑MRI。

2 讨论

山豆根作为临床常用中药,运用前景十分广阔^[1]。原料名为“山豆根”的药材分属于3科4属,有9种植物之多^[2]。然而山豆根的毒性根据其生产地点、采集季节不同而变化较大,有些北方地区以往习惯把北豆根当作山豆根大量使用,后来换成正品山豆根后很容易沿用原先剂量超标使用导致中毒^[3]。超量使用是引起山豆根中毒的最常见原因。根据中华人民共和国药典规定,山豆根的煎煮量应在6 g以内,超过9 g即可引起中毒反应^[4]。该患者服用中药后出现头晕不排除已中毒,后来山豆根蓄积才导致神经毒性严重。此外,随着煎煮时间延长山豆根的药效降低,毒性却增强^[5]。与其他药物的配伍不恰当,也可直接影响毒性。山豆根的有效成分包括苦参碱、氧化苦参碱等多种生物碱,相关毒理复杂且深奥,其中神经毒性机制仍不可完全得知^[6]。Lu等^[7]研究发现苦参碱对斑马鱼胚胎及幼虫的神经毒性可能是由于AChE活性被抑制,导致ACh在神经-肌肉接头处堆积,进而导致运动麻痹。王绪平等^[8]通过观察苦参碱对大鼠海马脑片电信号作用显示,苦参碱可能通过增加γ-氨基丁酸含量而对海马神经中枢有一定的抑制作用。王秀

作者单位

青岛大学附属医院
神经内科

山东 青岛 266000

基金项目

青岛市民生科技计划项目(NO.18-6-1-96-nsh)

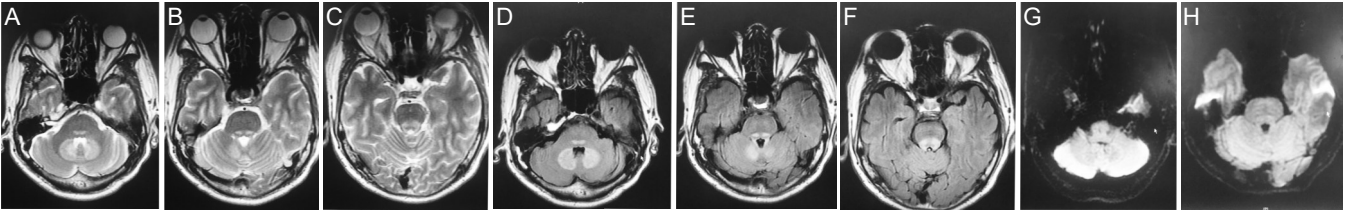
收稿日期

2019-04-09

通讯作者

王海萍

wanghaiping999@163.com



注:A-C:T₂WI像;D-F:T₂WI Flair像;G、H:DWI像

图1 2018年1月10日患者头颅MRI示双侧齿状核、脑干后部对称性异常信号影

坤等^[9]采用受体结合方法研究苦参碱、氧化苦参碱等对中枢神经的抑制,发现其对GABAA受体(γ -氨基丁酸A型受体)并无亲和力,推测苦参碱等中枢神经抑制作用并非通过抑制性递质受体作用而产生,可能通过影响抑制性递质释放或其他途径抑制,但具体机制仍需进一步研究。实验研究大鼠山豆根中毒神经病理显示基底节区、海马区神经元凋亡及坏死,此结果与人MR脑损伤改变结果一致,由此可推断山豆根对基底节有特定亲和性,可以导致基底神经节变性、水肿甚至坏死,诱发类似于帕金森综合征样的症状^[4]。生物碱的毒性主要表现为胃肠道反应,其中苦参碱可引起烟碱样作用,出现恶心、呕吐、腹泻,甚至导致呼吸肌麻痹、呼吸衰竭而死亡^[10]。神经毒性引起的后果最严重,在服药后数小时至7 d内可出现头痛、头晕外,还有意识障碍,及构音障碍、吞咽困难、饮水呛咳及精细动作不能、站立行走不能等严重程度不等的神经症状,及腱反射异常、Babinski征阳性等不同体征^[10]。特征性累及基底神经节苍白球后可出现全身扭转痉挛的典型症状^[5]。在有些山豆根中毒急性期脑CT即可呈现弥漫、对称的脑白质病变,考虑为大脑半球急性脱髓鞘改变^[11]。除了特征性对称累及基底神经节(豆状核)^[5],中毒的另一标志性改变在于小脑齿状核对称受累,从而出现醉酒样步态、吟诗样言语等特征性临床表现^[12]。张劲松等^[13]在关于山豆根中毒的MRI研究中提出,齿状核在毒性耐受性方面可能高于基底神经节,豆状核更容易在损害后出现囊变等不可逆损害,所以轻度中毒最先累及齿状核,此时DWI像多是等信号(ADC高信号),多为血管源性水肿;当基底神经节(豆状核)累积时中毒较严重,DWI呈现高信号(ADC低信号),此时为细胞内水肿,可知DWI对山豆根中毒性脑病的严重程度和预后评估有重要的临床价值。DWI等信号时说明损伤可逆的可能性大,并且该病例中患者病情恢复良好也可证实此观点。目前没有特殊解毒剂来治疗山豆根中毒,只能对症治疗。由于患者可出现频繁呕吐和腹泻,根据情况洗胃与否;补液、利尿可促进毒物排泄,同时维持水电解质平衡,避免低血容量导致脑缺氧损伤;可使用甘草等解毒物质,山莨菪碱等药物抗胆碱能治疗^[14],糖皮质激素具有稳定细胞膜、减轻细胞水肿等作用,必要时可应用甲泼尼龙大剂量冲击疗法^[15]。对引起扭转痉挛的患者可按照继发性肌张力障碍给予苯二氮卓类药物^[5]。

山豆根抗肿瘤已经初步证实是基于其中所含的苦参碱和氧化苦参碱^[16]。然而,这些结果是通过直接使用苦参碱、氧化苦参碱单体的实验获得的,它们并非山豆根的专属性成分,且含量与所发挥活性的关系是否一致,仍不清楚,因此山豆根作为抗肿瘤药物的价值需进一步验证。当服用含有山豆根的汤药或中

成药,出现头晕、恶心、呕吐、步态不稳、吟诗样言语等症状,颅脑CT未见明显异常时不可排除此病,应进一步完善颅脑MR,追问中药服用史,排除山豆根中毒^[13]。有时上呼吸道感染的患者由于头晕等不同症状的干扰易误诊,此时颅脑MRI+DWI辅助诊断就尤为重要^[17],并且应排除感染病史,与病毒性小脑炎、Fisher综合征等相鉴别^[18]。

鉴于山豆根的毒性和严重的不良反应,谨慎使用。使用安全剂量并且严格把握煎煮时间,避免药材配伍不当。一旦疑似中毒,应立即停药,及早就医,治疗上在促进毒物排出的同时补液维持水电解质平衡,糖皮质激素可改善脑水肿及其他对症支持治疗,中毒的严重程度及预后可适当参考DWI。

参考文献

[1] 黄多术, 张玉菁. 山豆根临床应用现状与存在问题[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12: 53-54.

[2] 李家实. 中药鉴定学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 11.

[3] 李炳新. 北豆根作山豆根药用的调查[J]. 中国中药杂志, 1998, 23: 335-336.

[4] 王晓平, 陈聚涛, 肖倩, 等. 中药山豆根的神经毒性: 从人到动物[J]. 自然杂志, 2002, 24: 286-289.

[5] 黄光, 孙利, 唐煜, 等. 山豆根中毒致苍白球损害2例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22: 35-35.

[6] 陈影, 陈两绵, 全燕, 等. 山豆根药理毒理研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42: 2439-2442.

[7] Lu ZG, Li MH, Wang JS, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of two matrine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae [J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 47: 33-41.

[8] 王绪平, 陈继平, 章建民, 等. 苦参碱对海马神经中枢抑制作用的研究[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42: 539-541.

[9] 王秀坤, 李家实. 苦参碱等槐属六种生物碱对GABAA受体的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23: 42-43.

[10] 王均宁, 张成博, 杨雅西, 等. 山豆根中毒及预防的研究分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13: 9-11.

[11] He F, Zhang S, Qian F, et al. Delayed dystonia with striatal CT lucencies induced by a mycotoxin(3-nitropropionic acid) [J]. *Neurology*, 1995, 45: 2178-2183.

[12] 李爱美, 李德帅. 山豆根中毒致小脑炎5例报道[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 23: 286-287.

[13] 张劲松, 宦怡, 孙立军, 等. 山豆根中毒的脑MRI表现[J]. 中华放射学杂志, 2007, 41: 140-142.

[14] 屈涛, 周军. 山豆根中毒致豆状核、小脑齿状核损害1例报道[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24: 468-469.

[15] 王三梅, 韩冬梅, 熊晖, 等. 中药山豆根中毒致亚急性基底节坏死性脑病一例[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45: 638-639.

[16] 王君明, 崔瑛. 山豆根化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17: 229-232.

[17] 刘建中, 魏建, 崔臻. 山豆根碱中毒磁共振诊断与临床研究[J]. 婚育与健康·实用诊疗, 2014, 4: 52-52, 54.

[18] 陈毓秀, 崔华, 纪涛, 等. 山豆根中毒的脑MRI表现2例及文献复习[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32: 323-324.

(本文编辑:王晶)