

計畫編號：DOH90-DC-1045

行政院衛生署疾病管制局九十年度委託研究計畫

臺灣鎖鍊蛇抗蛇毒血清人體試驗研究計畫

委託研究成果報告

執行機構：台中榮民總醫院

研究主持人：洪東榮

研究人員：游憶茸、曾惠意

執行期間：90年1月1日至90年12月31日

* 本研究報告僅供參考，不代表衛生署疾病管制局意見 *

目 錄

	頁 碼
中文摘要	1
英文摘要	2
一、前言	3
二、材料與方法	5
三、結果	8
四、討論	22
五、結論與建議	23
六、參考文獻	24

中文摘要

鎖鍊蛇是台灣 6 種常見咬傷情況比較嚴重的陸地蛇類之一，也是目前唯一沒有抗蛇毒血清的蛇類。鎖鍊蛇主要分佈在東南部山區，雖然咬傷頻率不高，但是鎖鍊蛇蛇毒會引起全身性血管內血液凝結、全身性出血、溶血、橫紋肌溶解、肝細胞壞死、急性腎衰竭，甚至致死。以前，只有支持性療法以維持病人的生命徵象。

早期使用專一性的抗鎖鍊蛇血清是治療鎖鍊蛇咬傷最重要且最有效的治療方法，今年增加了七名咬傷病例，都在中毒後 1-6 小時，在毒物中心諮詢協助下即給予血清治療，病人凝血機能異常情形恢復迅速，腎功能惡化情形則減輕，恢復速度加快。對照過去 10 年的個案，以及實驗動物腎臟病理變化，可以發現，儘早使用抗鎖鍊蛇蛇毒血清，可以減少病人嚴重甚至致命性的副作用，使用的劑量應根據病人的凝血機能給予 2 到 4 瓶血清，將足以治療鎖鍊蛇咬傷的病人。

關鍵詞：鎖鍊蛇，抗蛇毒血清，臨床試驗

英文摘要

Daboia russelli formosensis (Formosan Russell Viper) is a subspecies found only in Taiwan and is the sixth ranking of epidemiological important poisonous snake in Taiwan. Its venom has been thought to be both of neurotoxic and hematoxic. This viper's snakebite is very rare and thus scarcely subjected to systemic studies. Acute renal failure, coagulopathy with bleeding diathesis and hemolysis occurred in cases of systemic envenoming. Antivenin therapy as early as possible is the only mandality of therapy for Russell's viper snakebite.

This year, there were seven new cases of Russell's viper snakebite in Taiwan. They were treated in 1-6 hours after envenoming at the cooperation hospital in south-eastern Taiwan. Correction of bleeding tendency and coagulopathy was noted early after antivenin use. The deterioration of their renal function was not as severe as cases of negative or delayed antivenin treatment.

From this preliminary experience, early diagnosis and 2-4 vials of antivenin use are effective in treating Formosan Russell viper snakebite.

Keyword : *Daboia russelli formosensis*, antivenin, Clinical trial

一、前言

台灣地處亞熱帶，氣候溫暖、潮濕，野生動植物生長茂盛，地形上又多山、丘陵及溪流，很適合蛇類的生長繁殖。台灣有 6 種流行病學上比較重要、常見⁽¹⁾、且咬傷情況比較嚴重的陸地蛇類：雨傘節、眼鏡蛇、百步蛇、龜殼花、赤尾鮎及鎖鍊蛇。目前市面上有三種血清用來治療毒蛇咬傷，抗神經性血清可以治療眼鏡蛇及雨傘節咬傷，抗出血性血清可以治療赤尾鮎及龜殼花咬傷，抗百步蛇血清可以治療百步蛇咬傷，唯獨沒有治療鎖鍊蛇咬傷的血清。

在台灣，鎖鍊蛇主要分佈在東南部山坡地與沿海平原⁽²⁾，每年咬傷個案數約在 5 至 10 人左右，咬傷頻率並不高，但是鎖鍊蛇蛇毒中含有兩種類似凝血酶原⁽³⁻⁶⁾ (procoagulant) 的成份，進入人體後會活化第 5 及第 10 凝血因子，進而引起全身性血管內血液凝結反應，耗損掉其他正常的凝血因子，造成凝血酶原時間 (PT) 及活化性部份凝血酶元時間 (APTT) 延長，產生嚴重的全身性出血。另外，鎖鍊蛇蛇毒亦會造成嚴重溶血、橫紋肌溶解、肝細胞壞死及急性腎衰竭⁽⁷⁻¹⁰⁾，目前，只有靠持續輸血，輸注新鮮血漿，進行血漿置換術以及洗腎等積極的支持性療法，維持病人的生命徵象，以等待蛇毒自行代謝掉。由於鎖鍊蛇蛇毒毒性很強，造成的系統傷害既深且廣，因此中毒病人常需長時間的住院。由於多器官衰竭、合併症既多且嚴重，治療不好病人可能因而死亡。假如在中毒早期即能給予專一性的抗鎖鍊蛇蛇毒血清，即可能減輕蛇毒對器官的傷害，減少併發症，縮短住院天數，及早脫離中毒死亡的威脅，早日恢復健康。因此，特異性的抗鎖鍊蛇蛇毒的血清加上積極的支持性治療是治癒病人唯一的方法。

鎖鍊蛇蛇毒雖然屬於出血性毒，但在分類上和百步蛇、龜殼花

及赤尾鮫不同屬，其致毒的蛇毒成份亦完全不同，另外 in vitro 和 in vivo 的研究亦指出⁽¹¹⁾，抗出血性血清（對抗龜殼花及赤尾鮫蛇毒）及抗百步蛇血清和鎖鍊蛇蛇毒並沒有明顯交互作用，因此，抗出血性血清及抗百步蛇血清不能用來治療鎖鍊蛇咬傷。另外，毒蛇亦有其地域性^(3,12-14)，雖然東南亞地區也有很多鎖鍊蛇（Viper），但和臺灣的鎖鍊蛇（*Daboia russell formosensis*）不同亞種，其血清可能無法用來治療臺灣的鎖鍊蛇咬傷，必須使用以臺灣的鎖鍊蛇去免疫的血清才有效。

衛生署疾病管制局血清疫苗研製中心以其既有的高品質製造水準，已研發出抗鎖鍊蛇蛇毒單價血清，本臨床研究即以此血清來嘗試治療台灣被鎖鍊蛇咬傷的病人，監控其治療效果及其可能之副作用。由於鎖鍊蛇咬傷的個案極少，臨床經驗的累積相當緩慢，為求更多治療鎖鍊蛇咬傷的經驗及增進治療病人的技術，我們將一邊進行臨床試驗，一邊整理過去所有確定或懷疑鎖鍊蛇咬傷的個案，分析其臨床表徵、治療情形及預後，以作為臨床上診斷及治療鎖鍊蛇咬傷之參考。

另外，我們亦將持續前期計劃中在動物身上進行的鎖鍊蛇蛇毒中毒及治療之研究，探討鎖鍊蛇蛇毒在動物的臨床中毒表現及主要器官在各種不同血清治療劑量及治療時間下的病理變化，以尋求血清之外的可能其他治療方針。

二、 材料與方法

I. 臨床試驗

藥品：本臨床試驗的藥品為抗鎖鍊蛇毒血清，由衛生署疾病管制局血清疫苗研製中心以 GMP 優良藥品規範實驗室方式，以免疫健康馬匹的血清所精製的抗蛇毒血清，並以 F(ab)2 形式存在的血清製品，經凍結乾燥，真空封蓋後保存於 4℃ 冰箱中備用，每瓶含 2,000 個單位(1 單位等於中和 1 LD₅₀ 毒量的血清)以上。

醫院：根據已完成的動物實驗以及過去使用抗蛇毒血清的經驗^(11,15)，遭毒蛇咬傷之後，越早使用抗蛇毒血清，其治療效果越好，蛇毒所產生的副作用越少。因此，我們以臺中及臺北榮民總醫院毒物中心為管制中心，協同及指導臺灣各地中大型醫院就近使用抗鎖鍊蛇毒血清，詳細記錄病情變化及檢驗結果，或協調聯絡轉院事宜，讓病人獲得最快速、最適當的治療，並確認抗鎖鍊蛇毒血清的安全性與療效。目前已有台南成大附屬醫院、高醫附設醫院、高雄長庚、台北市立萬芳、屏東及恒春基督教醫院、台東馬偕醫院、花蓮慈濟等共 12 家醫院取得參與臨床試驗許可，並擇定參與研究之負責醫師，共同參與就近治療或後續的加護治療。這些醫院涵蓋臺灣東南部鎖鍊蛇主要生活地區，台南地區有私人養蛇場培育鎖鍊蛇，不幸被咬時將由成大醫院負責治療，另外，台北市立動物園亦有此蛇，有意外時由萬芳醫院及台北榮總負責治療，如此幾乎涵蓋全台灣。

病人：所有病人懷疑或診斷為鎖鍊蛇咬傷病人即納入本臨床試驗。“懷疑”的病人乃病人有典型的局部及/或全身性症狀，經醫

院醫師診療或聯絡毒物諮詢中心討論之後，無法排除鎖鍊蛇咬傷的病人。診斷診斷後，在毒物中心醫師指導下或各醫院負責醫師和病人及家屬溝通取得同意書之後，再使用抗蛇毒血清。

試驗進行方法：所有病人使用藥物之前一律先經說明(說明書如附件)，並在說明書及志願書(如附件)上簽名確認。注射前並先以生理食鹽水溶液 1:100 稀釋血清，以 0.05-0.1 ml 先作皮膚過敏試驗，陰性反應者才進行血清注射，注射前並先備好 1:1000 的 epinephrine 針劑於病人身邊備用。抗蛇毒血清凍晶在溶解後加於稀釋袋內以靜脈滴注方式，每瓶滴注時間約 10 分鐘，根據動物實驗資料⁽¹⁰⁾要中和一尾鎖鍊蛇平均毒量所需血清約 4,000 個單位(1 單位等於中和 1 LD₅₀ 毒量的血清)，因此病人所需量將是 2 瓶血清於 1 小時內滴注完畢。病人在注射血清之前後，應每 4 小時或更長時間追蹤其凝血機能(包括 PT,APTT 及凝血因子的濃度)、血色素、腎功能、血液電解質及 CPK 等以評估其治療效果。必要時，病人並收住院或轉院繼續追蹤治療。凝血機能(包括 PT,APTT)恢復正常即證明此血清之治療效果^(6,16)。毒物中心亦將在病人出院後每月繼續追蹤乙次，連續兩個月以上。追蹤重點在於延遲性過敏反應之有無及器官功能恢復的情形。病人有關之症狀及檢驗結果都將詳細蒐集記錄，以便分析。

不良反應的處理：注射馬血清可能會有下列之副作用：(1) 過敏性休克 (2) 蕁麻疹 (3) 血清病 (4) 其他免疫反應。發生過敏性休克時，即停止注射血清並馬上給予 1:1000 epinephrine 注射，必要時進行氣管內插管輔助呼吸及其他急救措施。產生蕁麻疹時則給予類固醇及抗組織胺治療。併發血清病時則給予類固醇治療。

II.過去十多年個案整理、分析

我們將根據台北榮總毒藥物諮詢中心及台中榮總毒物中心過去十多年曾經接受通報或治療的個案，由各治療醫院收集病人完整的診療病歷，登錄病人基本資料、鎖鍊蛇咬傷情形、送醫治療完整病程記錄、中毒併發症與預後等進行整理分析，以更詳細了解台灣鎖鍊蛇致毒的臨床表徵。

III.動物(狗) 鎖鍊蛇蛇毒中毒及血清治療的模式

先前研究計畫中¹⁷，我們已建立了鎖鍊蛇蛇毒中毒的動物模式，這裡我們將繼續延用此模式，探討鎖鍊蛇蛇毒在動物腎臟的致毒病理變化和血清使用時機的關係。

- 1.公狗(15-20 公斤)一批，分成四組，每組 2 隻，在以 Sodium Pentobarbital 60 mg/Kg 麻醉後，左前肢以 20 號留置針打上點滴 Nomal Saline 維持血道暢通，接著於左後腿皮下注射 0.25mg/Kg 的蛇毒，於各不同時間使用抗鎖鍊蛇蛇毒血清，並於 96 小時犧牲作解剖。
- 2.動物組織以抗蛇毒血清量及血清注射時間為根據
 - (A).血清 1 瓶於中毒 30 分鐘時 IV 注射(先前實驗證實此種劑量及注射時間可完全中和蛇毒，動物沒有明顯病徵出現)。(B).血清 1 瓶於中毒後 4 小時靜脈給予。(C).血清 1 瓶於中毒後 8 小時靜脈給予。(D).以同量的生理食鹽水代替血清注射。
- 3.動物死後解剖其胸腹部，觀察其臟器出血情形並取腎臟切片浸泡於 10% Formaline 內固定，送病理部切片、H&E 染色及判讀其病理變化，由病理醫師依組織中出血情況、腎絲球充血及發炎變化、腎小管細胞壞死變化、腎臟血管變化等表現，進行判讀分析。

三、結果

A.臨床試驗

今年截至 11 月底共有七名鎖鍊蛇咬傷的病人，個案的簡要病歷資料如下：

個案 1

病人蔡xx，44 歲男性，屏東枋寮人，於 90 年 2 月 4 日早上 11 時在草堆中被鎖鍊蛇咬到左手食指，被咬之後左手紅腫、疼痛，而且傷口流血，病人於 2 小時後轉院至高雄醫科大學附設醫院急診室，於中毒後 3 小時給予抗鎖鍊蛇蛇毒血清 1 瓶靜脈注射，治療後左手消腫，但於 2 月 5 日晚上因為左手又腫又使用了一瓶血清，病人腎功能無變化，凝血機能正常，但有血小板計數減少 (Thrombocytopenia)，使用血清無不良反應。

個案 2

病人尤張xx，62 歲女性，屏東東城人，于 90 年 4 月 21 日下午 8 時 30 分在家裡被鎖鍊蛇咬到左腳足背，局部傷口紅腫、疼痛且流血，病人並且有全身性症狀，如：噁心、嘔吐、尿血、腹痛、急性腎衰竭、肺積水、血液無法凝固等，病人於中毒後 3 個小時轉送到高雄醫科大學急診室，於中毒後 4.5 小時靜脈注射抗鎖鍊蛇蛇毒血清 2 瓶，病人凝血機能於 4 月 22 日恢復正常，但腎功能持續惡化，肌酸酐 (Cr) 於中毒後第 5 天最高，達到 7.9 mg/dl，於 4 月 24 日下午因左腳持續腫脹，因此又使用了抗鎖鍊蛇血清 4 瓶注射，4 月 25 日後病人情況持續穩定進步，於中毒後十五天出院，使用血清無不良反應。

個案 3

病人林xx，49 歲男性，屏東恆春人，于 90 年 6 月 7 日下午 6 時 30 分在家門口被鎖鍊蛇咬到右手大姆指，送到附近醫院初步處理後，轉院至高雄醫科大學附設醫院急診部。病人被咬到的傷口有腫脹、皮下瘀青、出血及傷口流血，抽血檢測發現病人凝血機能異常、凝血酶原時間延長、血液不凝固、肝腎功能異常，於中毒後約 4 小時給予抗鎖鍊蛇毒血清 2 瓶靜脈注射，局部腫脹情形於 6 月 8 日稍為緩和，病人腎功能於 6 月 8 日持續惡化，血液肌酸酐達最高 2.4 mg/dl，但於 6 月 9 日即開始好轉，凝血機能則於 6 月 8 日清晨即恢復正常，後續追蹤病人對血清無不良反應。

個案 4

病人丁xx，19 歲女性，高雄小港區人，於 90 年 8 月 2 日晚上 7:50 在屏東海洋生物博物館宿舍內被疑似鎖鍊蛇咬傷右食指，20 分左右即送至恆春基督教醫院，注射完一瓶出血性血清後，因右手持續紅腫、疼痛、噁心、嘔吐及尿血，因此轉院至高雄醫科大學急診室，由於血液無法凝固，咬傷處明顯瘀血，經電話連繫後，懷疑鎖鍊蛇咬傷的情形下，於中毒後 6 小時使用 4 瓶抗鎖鍊蛇毒血清，由於中毒後 11 小時凝血機能沒有恢復正常，於 12 小時時又使用了 2 瓶血清，病人腎功能於中毒後 11 小時開始變壞，於第五天達到最高點，血清肌酸酐 5.5 mg/dl，於第九天恢復正常腎功能，並且痊癒出院，使用血清無不良反應。病人血液以 ELISA 方法證實為鎖鍊蛇咬傷。

個案 5

病人邱xx，22 歲男性，台東人，於 90 年 8 月 19 日晚上 9:30 在草堆中被蛇咬傷左手大拇指，5 分鐘內即送至台東馬偕醫院急診，起先以為是龜殼花咬傷，但蛇後來鑑定為鎖鍊蛇，咬傷局部有紅腫及疼痛，無明顯全身症狀，凝血機能正常，腎功能無異常，於咬傷後 2 小時注射 2 瓶抗鎖鍊蛇蛇毒血清，注射完血清後，肢體腫脹情形改善，隔天即痊癒出院，使用血清無不良反應。

個案 6

病人王xx，25 歲男性，台東池上人，於 90 年 10 月 10 日中午 11:50 在工廠被鎖鍊蛇咬傷左手食指，局部紅腫、疼痛、皮下瘀青及起水泡、血泡，病人於咬傷之後 1 小時送至台東馬偕醫院，發現凝血機能輕微異常，於中毒 2 小時後給予 1 瓶抗鎖鍊蛇蛇毒血清注射，並住院治療。住院後局部腫脹情形已改善，但腎功能急劇惡化，於第四天血清肌酸酐達到最高點 7.2 mg/dl，因局部壞死症狀及腎功能異常，於第二及第三天各用了一瓶血清，腎功能於第十天恢復接近正常，並因此出院，使用血清無不良反應。

個案 7

病人張xx，57 歲男性，屏東恒春人，於 90 年 11 月 1 日下午 6 點於田裏被鎖鍊蛇咬在左小腿，局部麻痛、瘀血、紅腫、無凝血機能異常，於咬傷後 3 小時使用抗鎖鍊蛇蛇毒血清 2 瓶，於第二及第三天又因局部腫痛及腎功能變差，各又使用了 2 瓶血清，病人於中毒後 14 小時腎功能異常達最高點，血清肌酸酐達 1.8 mg/dl，第三天即逐漸恢復正常，第 8 天出院，使用血清無不良反應。

B.增設血清置放醫院

由最近二、三年的個案來看，以前屏東地區居民的描述，南部鎖鍊蛇出沒地區應以屏東、恆春、東城及枋寮等地區為主要，目前血清置放醫院為屏東基督教醫院及恆春基督教醫院，此二醫院較為保守沒有進行宣傳工作，民眾在被咬傷之後大多不知道該送至那家醫院，為應屏東及恆春地區需求，我們特別南下於 6 月 12 日在署立屏東醫院、7 月 2 日在恆春分院，對署立屏東醫院所有醫護人員進行特別演講，並對鎖鍊蛇咬傷的處理進行詳盡的解說，署立屏東醫院並於 6 月底來函要求加入臨床試驗計劃，恆春南門醫院亦於十月要求加入，因此，屏東地區目前增加到五家醫院，即署立屏東醫院、屏東基督教醫院、恆春基督教、署立恆春分院及恆春南門醫院。署立醫院且已答應配合血清置放大力進行宣傳，讓鎖鍊蛇咬傷的病人能在最短時間內即能接受正確的血清治療。參與鎖鍊蛇抗蛇毒血清臨床試驗醫院如(表一)。

C.過去多年個案整理及分析

我們根據台北榮總毒物諮詢中心及台中榮總毒物中心過去十多年曾經接受通報或治療過的個案，向各治療醫院影印病人診療病歷，以便進行分析研究，病歷來源醫院為台北榮總、高雄榮總、高雄長庚、高醫、屏東枋寮醫院、花蓮慈濟及台北馬偕等，總共收集到 18 個個案，經詳細回顧病人在各醫院的治療病例記錄，將病人主要臨床表徵整理如(表二)，18 個案例中，有 13 個呈現明顯咬傷的症狀，包括：凝血機能異常(表三)及腎功能異常(表四)。

表一、參與鎖鍊蛇抗蛇毒血清臨床試驗醫院一覽表

醫院名稱	負責醫師	庫存量
花蓮慈濟醫院	陳立光	10
高醫	林增記	5
高雄長庚醫院	陳靖博	4
屏東基督教醫院	顏良羽	4
台東馬偕醫院	張英德	5
省立台東醫院	黃志暉	2
恆春基督教醫院	黃健榮	2
台北萬芳醫院	劉正耀	2
署立屏東醫院	謝永徽 羅隆仁	4
署立屏東醫院恒春分院	張世明	2
南門醫院	劉銘清	2
成大醫院	李欣玲	4

Table 2. The Major Features of 18 Patients of *Daboia russelli formosensis* Snakebite

Clinical Features	No. (%)
Local Signs/Symptoms	
Tissue swelling	17 (94%)
Limited to one joint	15 (83%)
local pain or tenderness	17 (94%)
Ecchymosis or bleeding at site of bite	17 (94%)
Tissue necrosis	3 (17%)
Systemic Envenoming	13 (72%)
Systemic Bleeding	13 (72%)
Ecchymosis over other area of skin	11 (61%)
Bleeding from one/multiple organs	13 (72%)
GI tract	10 (56%)
GU tract	11 (61%)
Lung	5 (28%)
CNS	1 (6%)
Thrombocytopenia	13 (72%)
Coagulopathy	10 (56%)
Acute renal failure	13 (72%)
Hemolysis	13 (72%)
Rhabdomyolysis	9 (50%)
Increased capillary permeability	3 (17%)
Arterial thrombosis	2 (11%)
Mortality	3 (17%)

Table 3. The status of blood coagulability in cases of *Daboia russelli formosensis* systemic envenoming

Case number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	13	15	16	17
*Ecchymosis beyond biting site	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
*Organ bleeding-													
G I	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
G U	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Lung	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-
Brain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Thrombocytopenia													
[#] The lowest platelet count, x10 ³ /uL	47	55	29	25	63	27	36	66	6	36	15	44	15
@ the time of occurrence	37h	12h	7 th D	24h	50h	26h	56h	6 th D	52h	39h	6 th D	23h	28h
&PT & APTT prolongation	++	++	ND	++	-	+	-	-	++	++	++	+	++
DIC profile, checking time	ND	ND	ND	ND	8 th D	28h	-	ND	42h	61h	30 h	42h	36h
Fibrinogen (mg/dL)					235	<54			457	574	74	20	<30
FDP (ug/mL)						640					1280	640	740
D-dimer						>2.0				>2.0	>2.0	>1	>1
PST					++	+++					++	+++	+

* : +:positive, -: negative; [#] : Before or after blood components transfusion; @ : The time after being envenomed;

& : Severe prolongation (++) : no clotting blood; Mild prolongation (+): various degree of abnormal PT and APTT ;

Normal (-): normal PT & APTT; D: day; h: hour; ND: no data available

Table 4. The occurrence of acute renal failure and antivenin use in cases of *Daboia russelli formosensis* snake bite

Case number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	13	15	16	17
Time of abnormal RFT first noted	4.5h	24h	3h	24h	24h	12h	24h	6 th D	7h	5h	30h	24h	8h
Peak of Cr, mg/dL	5.1	10.8	12	L	14.1	12	10.7	3.6	9.3	14.9	4.8	7.8	13.7
Time to peak Cr	48h	5 th D	7 th D	L	7 th D	7 th D	5 th D	7 th D	8 th D	7 th D	5 th D	6 th D	4 th D
Hemodialysis	-	-	+	L	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Time of RFT recovery	M	17 th D	25 th D	L	38 th D	33 th D	14 th D	13 th D	61 st D	50 th D	M	M	50 th D
*Antivenin(vial)	-	-	-	-	1	2	-	1	2	1	3	2	4
Time of antivenin use	-	-	-	-	6 th D	4 th D	-	8 th D	7h	2 nd D	2 nd D	2 nd D	2 nd D

D: day; h: hour; L: loss of follow-up; M: mortality; +: yes; -: not done

* : specific to *D.r. formosensis* , 1vial contains 1000 Tanaka units

D.動物實驗

從動物鎖鍊蛇蛇毒中毒其血清治療模式的研究中，實驗動物於模擬咬傷後 30 分鐘即給予血清，動物的凝血機能檢查完全正常，動物的腎臟組織切片亦顯示正常或只有腎絲球輕微瘀血而已(圖一、二)，若在模擬咬傷之後 4 小時給予血清，動物的腎臟組織切片病理顯示，部份腎絲球可見 Fibrin 沉積，細胞浸潤增加，腎小管細胞部份空泡產生，而且，管腔內充滿嗜伊紅性 cast (圖三)

若在模擬咬傷之後 8 小時給予血清，動物的腎臟組織切片病理顯示，更多的腎絲球及腎小管受到損壞，包括：瘀血、細胞壞死及 cast 充塞等(圖四)。

若在模擬咬傷之後不給予血清治療，動物的腎臟組織切片病理顯示，腎臟充血、cast 充塞及細胞壞死情形，幾乎充滿整個腎臟 (圖五)。

四、討論

由有限的個案經驗，明顯的鎖鍊蛇咬傷，確實會造成肢體腫脹、瘀血、壞死、凝血機能異常、全身性出血、腎功能異常、溶血、橫紋肌溶解，尤其是未使用血清治療時。由早期的案例看，無使用血清或中毒 24 小時後才使用血清，病人的症狀都相當明顯及厲害，抗蛇毒血清只能改善凝血機能，對腎功能的異常無阻止其變壞的傾向；但以最近的案例來看，早期使用足量的抗蛇毒血清（1-6 小時），除了治癒凝血機能異常之外，對於腎功能的損壞有減輕及縮短時程的效果，病人的腎功能雖然在使用血清之後持續壞死，但是很快停止惡化，且恢復正常。由本研究的初步結果顯示，抗鎖鍊蛇蛇毒血清，治療鎖鍊蛇咬傷效果卓著，我們將血清置放到鎖鍊蛇可能出沒的台灣東南部醫院，讓病人在中毒後最短時間，即可接受血清治療的措施，亦相當正確，明顯減輕鎖鍊蛇咬傷病人的疾病嚴重度。

及早的血清治療功效，亦在動物實驗的腎臟病理上看出來，由動物實驗結果上來看，明顯的鎖鍊蛇咬傷之後，4 小時內就應給予抗鎖鍊蛇蛇毒血清治療，才能減少中毒引發腎功能衰退的併發症，至於血清劑量的使用，由有限的個案經驗來看，2-4 瓶的血清使用應是標準劑量，可以以病人到院時的凝血機能當作劑量的選擇標準，明顯凝血機能異常（如 PT、APTT 延長 3-4 倍以上或血液甚至無法凝固），應馬上給予 4 瓶血清注射，若只有局部症狀或凝血機能輕微異常，此時 2 瓶血清治療應已足夠，如此劑量使用，相信可減輕病人腎臟及其他器官的併發症出現或惡化。

五、結論與建議

抗鎖鍊蛇毒血清治療鎖鍊蛇咬傷效果良好，愈早給予正確血清，及根據凝血機能的改變，給予 2-4 瓶血清治療，將可減少鎖鍊蛇咬傷的嚴重併發症。

由於部份參與臨床試驗的醫院在臨床診斷上經驗不足，因此耽擱了血清使用時效，有待加強教育。在未來的計劃中，我們將加強恆春及枋寮地區醫療人員的教育，希望能讓這些第一線醫護人員在遭遇個案時，能及時向毒物中心諮詢，能儘速診斷及儘早正確使用血清，減少病人的痛苦。

六、參考文獻

1. 毛壽先、殷鳳儀：台灣常見陸地毒蛇簡介。台灣省立博物館 1990.
2. Sawai Y : Snakebites on Taiwan. *The Snake* 1969;1:9-18.
3. Warrell DA: Snake venoms in science and clinical medicine 1.
Russell's viper: biology, venom and treatment of bites. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1989;83:732-40.
4. Pugh RNH, Theakston RDG. : A clinical study of viper bite poisoning.
Ann Trop Med Parasit:1987; 81(2):135-49
5. 洪東榮：台灣常見的毒蛇及咬傷之治療。毒藥物季刊，行政院衛生署臨床毒藥物諮詢中心 1996.
6. Than-Than, Hutton RA, Myint-Lwin, et al. Haemostatic disturbance in patients bitten by Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma. *Br J Hematology*. 1988 ; 69:513-20
7. Chen JB, Leung J, Hsu KT.: Acute renal failure after snake bite: a report of four cases. *Chin Med J (Taipei)* 1997:59:65-9
8. Than-Than, Francis N, Tin-Nu-Swe, et al. Contribution of focal haemorrhage and microvascular fibrin deposition to fatal envenoming by Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma. *Acta Tropica* 1988 ; 46:23-38
9. Myint-Lwin, Warrell DA, Phillips RE, et al. Bites by Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma: haemostatic, vascular and renal disturbance and response to treatment. *Lancet* 1985 ; ii:1259-64。
10. Tin-Nu-Swe, Tin-Tun, Myint-Lwin et al. Renal ischemia, transient glomerular leak and acute renal tubular damage in patients envenomed by Russell's vipers(*Daboia russelli siamensis*) in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; 87:678-81。

11. Liao MY. Toxicities of Formosan snake venoms and neutralization capacities of antivenins. In: Studies on the Toxoids and Antivenins of Formosan Venomous Snakes. PhD Dissertation. Taipei: National Taiwan University, 1991:1-17.
12. Phillips RE , Theakston KDG , Warrell DA et al. Paralysis , Rhabdomyolysis and Haemolysis Caused by Bites of Russell's Viper (*Viperarusselli Pulchella*) in Sri Lanka : Failure of Indian (Half Kine) antivenom. Quart J Med 1988 ; 68(257):691-716。
13. Tsai IH, Lu PJ, Su JC. Two types of Russell's viper revealed by variation in phospholipase A2 from venom of the subspecies. Toxicon 1996 ; 34(1):99-109。
14. Woodhams BJ, Wilson SE, Bao Cheng Xin, Hutton RA. Differences between the venoms of two sub-species of Russell's viper: *Vipera russelli pulchella* and *Vipera russelli siamensis*. Toxicon 1990 ; 28:427-33。
15. Hung DZ, Wu TC, Deng JF : The painful experience of inappropriate therapy of snake bites: a report of two cases. Chin Med J (Taipei) 1997 ; 60:326-30
16. Woodhams BJ, Thein Than, Than Than &. Hutton RA. The action of Russell's viper venom on fibrin formation and fibrinolysis in vivo. Br j Haematology. 1989; 71:107-111
17. 洪東榮 , 台灣抗鎖鍊蛇毒血清動物實驗研究計畫報告 , 行政院衛生署疾病管制局 , 1999.