

食源性疾病

一起误食野生植物常山中毒事件的调查分析

叶建¹, 章轶哲², 杨静¹, 刘兴建¹, 张红英³

(1. 重庆市武隆区疾病预防控制中心, 重庆 408500; 2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 3. 重庆市武隆区仙女山街道社区卫生服务中心, 重庆 408500)

摘要:目的 通过调查处置一起误食野生植物常山致常山碱中毒的事件, 为常山碱中毒临床救治和预防提供参考依据。方法 通过流行病学调查、卫生学调查、实验室检测、形态学和分子生物学鉴定确定中毒原因, 结合临床症状、治疗用药和患者治愈情况总结中毒治疗经验。结果 根据常山的植物学鉴定和分子生物学鉴定结果, 该起中毒事件的标本鉴定为云南常山, 中毒物质为常山碱, 食用人群罹患率 100%, 中毒临床表现为恶心、呕吐、腹泻和里急后重等胃肠道症状, 给予补液、护胃、补钾及广谱解毒治疗后 24 h 内痊愈, 无迟发型其他症状。结论 本次事件为一起误食新鲜云南常山致常山碱中毒引起的中毒事件, 此前国内未见直接食用新鲜云南常山中中毒事件报告, 为类似中毒事件的预防、临床救治提供重要的参考价值。

关键词:常山; 常山碱; 食物中毒; 流行病学调查

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2023)12-1805-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2023.12.017

Investigation and analysis of a poisoning outbreak caused by the wild plant *Dichroa*YE Jian¹, ZHANG Yizhe², YANG Jing¹, LIU Xingjian¹, ZHANG Hongying³

(1. Wulong District Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 408500, China; 2. National Institute for Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 3. Chongqing Wulong District Xiannushan Street Community Health Service Center, Chongqing 408500, China)

Abstract: Objective A dichroine poisoning outbreak caused by the accidental ingestion of fresh *Dichroa yunnanensis* was investigated and resolved, which can provide scientific support for the clinical treatment and further prevention of dichroine poisoning. **Methods** A systemic epidemiological investigation, hygiene investigation, laboratory tests, morphology analysis, and molecular identification of the plant were conducted soon after the incident, and poison treatment consisted of evaluating clinical symptoms, giving therapeutic drugs, and achieving a patient cure. **Results** Based on the botanical and molecular biological identification results of *Dichroa yunnanensis*, the sample involved in the poisoning incident was confirmed to be *Dichroa yunnanensis*, Yunnan Province. The toxic substance responsible for the poisoning was an alkali from *Dichroa yunnanensi*, with a 100% effect rate among individuals who consumed it. Clinical manifestations included mainly nausea, vomiting, diarrhea, tenesmus, and other gastrointestinal symptoms, which abated within 24 h of fluid rehydration, stomach protection, potassium supplementation, and broad-spectrum detoxification treatment, without additional symptoms. **Conclusion** This incident of dichroine poisoning was caused by the accidental consumption of fresh *Dichroa yunnanensis*. As no *D. yunnanensis* poisoning case has been reported previously in China, this report has important reference value for the prevention and clinical treatment of similar poisoning events in the future.

Key words: *Dichroa*; dichroine; foodborne disease; epidemiological investigation常山属(*Dichroa* Lour)为虎耳草科植物,在我国目前共报道 8 种该属植物(<http://www.iplant.cn/info/Dichroa>)^[1]。其中常山(*Dichroa febrifuga* Lour)是一种重要的药用植物,别名黄常山、鸡骨常山、鸡骨风、风骨木、白常山、大金刀、蜀漆(叶),其嫩叶又名“蜀漆”。常山的根、茎、叶均可供药用,性味苦、辛、寒,有毒,用于痰饮停聚、胸膈痞塞和疟疾治疗,有催吐副作用,用量不宜过大,孕妇慎用。常山药

收稿日期: 2022-07-09

作者简介: 叶建 男 主治医师 研究方向为职业卫生与中毒 E-mail: 496431036@qq.com

通信作者: 章轶哲 男 副研究员 研究方向为分子生物学鉴定 E-mail: zhangyz@niohp.chinacdc.cn

材有一定的毒性,导致其在临床上的应用受到了一定的限制,但却是民间的常用中药,茎叶在合理用药情况下同样可以药用,故不当的食用方式和剂量可能导致中毒^[2]。2022年5月1日,重庆市武隆区发生一起误食野生植物引起的中毒事件,武隆区疾病预防控制中心经过现场流行病学调查、卫生学调查、有毒植物形态学与分子生物学鉴定,确定为一起误食新鲜云南常山导致的常山碱中毒事件。本研究对该起事件的调查情况和中毒原因进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 基本情况

2022年5月1日,5个家庭共12名成员自发组织在重庆市武隆区某地野外露营,期间采摘一种绿色植物的叶子炒熟后食用,共有8人食用(人均鲜重<30g),约30min后8人相继出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道中毒症状。

1.1.2 主要仪器与试剂

本次检测仪器主要为美国ABI公司生产的PCR仪,主要试剂为美国赛默飞(Thermo)公司生产的植物直接PCR试剂盒(F-30WH)。

1.2 方法

1.2.1 流行病学调查

根据《食品安全事故流行病学调查技术指南(2012年版)》^[3]开展流行病学调查。采用回顾性调查中毒患者发病前72h内就餐史,确定共同暴露餐次;重点调查共同暴露餐次的食谱,发现可疑食品,运用回顾性队列研究比较食用可疑食品的罹患率与未食用的比值,计算相对危险度;核实患者发病潜伏期及临床表现,向接诊医生明确病例的临床症状、检验结果和治疗方案,同时对中毒食品毒性进一步鉴定,确定中毒原因,评估中毒事件严重程度;电话随访患者治愈后期情况,总结此类中毒事件特点。

1.2.2 毒物鉴定

通过对中毒物种的DNA提取,对转录间隔区(Internal transcribed spacer, ITS)序列进行扩增,使用Thermo Scientific Phire植物直接PCR试剂盒对样品进行PCR扩增。将样品叶子剪碎至直径2mm大小颗粒,取1粒样品用灭菌后的手术刀切碎至直径0.5mm以下,将样品装入1.5mL离心管中用50μL稀释缓冲液裂解,室温孵育5min,30μL PCR反应体系中加入1μL的上清液作为扩增模板[15μL 2*Phire Plant PCR Buffer、0.6μL Phire Hot start II

DNA Polymerase Plant PCR Buffer、11.4μL去离子水、上下游引物(10μmol/L)各1μL]。

扩增目的片段为ITS,扩增引物为ITS5(GGAAGTAAAGTCGTAACAAGG)和ITS4(TCCTCCGCTTATTGATATGC)。扩增程序:98℃预变性5min;98℃变性5s,58℃复性5s,72℃延伸5s,40个循环后72℃延伸10min,4℃保温。

经过凝胶电泳检测,片段大小符合预期大小后送上海生工进行测序。将所得的ITS序列与Genbank下载的序列(De Smet et al. 2015)用Clustalx1.83进行比对,再用BioEdit 7.0.5.3进行手工校对。采用最大简约法构建系统发育树,使用PAUP* 4.0b10软件对PCR产物进行测序。

2 结果

2.1 流行病学调查结果

经流行病学调查,8名中毒患者发病前72h内共同就餐史为2022年5月1日在重庆市武隆区某地野外的露营午餐,可疑中毒食品为野外采集的不明植物,8名食用不明植物人员均出现中毒症状,罹患率100%(8/8),4名未食用人员无不适症状发生,可锁定本次中毒食品为该不明野生植物。武隆区工作人员立即将患者未食用完的新鲜植物标本送中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所中毒控制室进行鉴定,同时根据患者提供的信息,到现场查看该植物原始形态,对比送检标本,确定为同一类植物。植物如图1。



图1 该起事件中患者食用的云南常山

Figure 1 *Dichroa yunnanensis* eaten by patients in this case

2.2 临床表现

8名中毒患者中男性2人,女性6人,最小年龄12岁,最大年龄75岁,平均年龄46.6岁。8人均

出现恶心、呕吐,7人(87.5%)出现腹泻伴里急后重,大便性状均为水样便,1人(12.5%)伴有腹痛;均未出现低血压、视物模糊、呼吸困难、抽搐等其他临床表现,其中7号患者有糖尿病史。详见表1。

表1 8名中毒患者的临床症状

Table 1 Clinical symptoms of 8 poisoned patients

患者编号	性别	年龄/岁	是否恶心、呕吐(次数)	是否腹泻(粪便性状)	是否里急后重	是否腹痛
1号	男	12	是(6)	是(水样便)	是	是
2号	女	36	是(2)	是(水样便)	是	否
3号	女	43	是(3)	是(水样便)	是	否
4号	男	45	是(2)	是(水样便)	是	否
5号	女	46	是(6)	是(水样便)	是	否
6号	女	52	是(3)	是(水样便)	是	否
7号	女	64	是(3)	是(水样便)	是	否
8号	女	75	是(1)	否	否	否

实验室检查结果显示,8名中毒患者中3人(37.5%)出现白细胞(WBC)升高,5人(62.5%)出现中性粒细胞比例(NEU%)上升,5人(62.5%)出现低钾血症,5人(62.5%)心电图异常,1人(12.5%)肌酐偏低;所有人员心肌酶谱和随机指尖血糖正常。

2.3 临床分析与救治

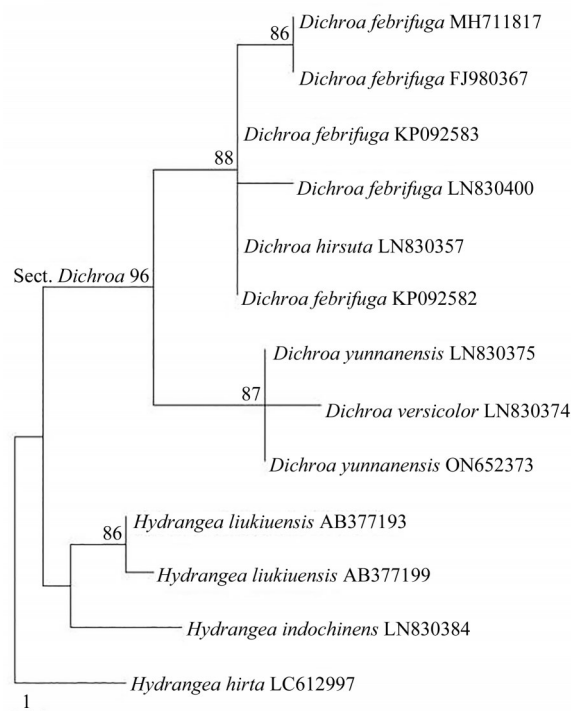
根据临床症状及实验室检查结果,对出现呕吐、腹泻的患者进行泮托拉唑 40 mg 抑酸护胃,其中呕吐、腹泻严重的患者加用 0.9% 生理盐水及 5% 葡萄糖补液、维生素 C 进行广谱解毒和增加代谢;呕吐、腹泻严重致电解质紊乱缺钾患者予以静脉滴注或口服补钾。8名中毒患者经对症治疗后 24 h 内痊愈,后 24~48 h 内再次随访肝肾功能、电解质未见明显异常,其中 1 人心电图短阵房速经对症处理后复查心电图未见明显异常,自述无任何不适,5 d 后电话随访无任何不适及其他临床症状出现。

2.4 形态学与分子生物学鉴定结果

2022年5月6日,中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所中毒控制室对送检的云南常山新鲜植物标本进行了形态学与分子生物学鉴定。样品形态学特征为小枝圆柱形,具细条纹。叶纸质,长圆状披针形,先端短渐尖,基部楔形,边缘具细锯齿,侧脉每边 8~10 条,斜举,稍弯拱,网脉稀疏,近横出。符合《中国植物志》^[4]对云南常山的描述。

基于 ITS 序列构建系统发育树(图 2)^[5],聚类分析结果显示,本次事件的标本序列与 1 条来自 Genbank 的云南常山(*Dichroa yunnanensis*)的序列(LN830375)完全一致,与 *Dichroa versicolor* 有 2 个碱基差异,三条序列聚类到同一分枝,获得高支持率[最大简约法, Maximum parsimony (MP)=87%]。

根据分子生物学鉴定结果,该起事件的标本鉴定为云南常山。



注:黑体突出显示的为本次事件标本序列

图2 基于 ITS 序列构建的系统发育树

Figure 2 Phylogenetic tree based on ITS dataset

3 讨论与建议

研究过程中发现常山药理活性成分均是常山碱和异常山碱^[6-7],常山碱是从常山中分离制备出来的单体成分,是一种喹啉酮类生物碱^[8],常山碱和异常山碱两者互为同分异构体,在一定条件下可相互转换,但两者总含量保持不变^[9]。云南常山植物的叶含量差异最大,根茎相对稳定^[10],嫩叶中毒所需剂量较少,在人体胃液和肠液中都比较稳定^[9],若患者食用量较大且出现重度中毒表现的情况下,在治疗初期可以予以洗胃,以减少药物的进一步吸收。本次事件患者主要食用云南常山的新鲜植物,嫩叶部位含量较多;症状主要出现胃肠道症状异常,未出现死亡病例和其他症状,说明摄入量较小,但有报告单次摄入中药常山 30 g 以上可能引起死亡^[11],因此中毒救治过程中应重点关注患者的摄入量。

既往有研究^[12-13]发现,一定剂量的常山碱盐会导致小鼠肝脏、脾脏、胃、和盲肠出现明显病理变化,可能出现血常规、肝、肾功能异常,对心、肾、肺、十二指肠、空肠和结肠则无明显组织病理损伤,并且有一定抗心律失常、心肌缺血作用^[14]。通常认为常山引起呕吐可能为常山碱通过 5-羟色胺和 P 物质两种途径诱导呕吐反应,再加上生物碱其本身强

烈的胃肠道刺激作用,所以使人产生呕吐、腹泻、里急后重等胃肠道反应。但是其具体发病机制,特别是常山碱是直接作用于神经中枢还是通过刺激胃肠道引起迷走神经兴奋而产生呕吐,以及具体的神经递质产生路径目前尚不明确。

胃肠道为常山碱毒性的主要靶器官,中毒后期会出现轻微的肝损伤、神经系统损伤等症状^[15],有常山碱亚急性毒性试验表明,小鼠给予 6.5 g/kg 的剂量后 7 d,心、肝、脾、肺、肾、胸腺的脏器系数有显著性改变,14 d 后无明显变化^[16],进一步说明常山碱中毒无迟发中毒症状,以急性中毒表现为主,因此在给予中毒患者治疗过程中也应重点关注患者的急性肝功变化及神经系统损伤症状的出现。

本次 8 名中毒患者血常规结果显示有 5 名患者的 NEU% 升高,3 名患者 WBC 的升高,与既往的毒性试验结果有所不同,但患者中毒以呕吐、腹泻为主,容易导致患者电解质紊乱、代谢性酸碱中毒,对 NEU%、WBC 的影响还有待进一步研究。

因无常山碱对心脏的相关研究,此次 8 名中毒患者中 5 名患者出现心电图异常,结合患者年龄及既往体检结果,1 号患者的短阵房性心动过速和 2 号患者的窦性心律不齐是否与常山总碱中毒有关,有待进一步研究。

本次中毒原因主要为患者将云南常山植物当作中药“柴胡”误食引起,建议广大居民不要擅自采摘、食用民间中药。建议有关地区相关部门根据当地居民采食野生植物的习惯,有针对性地开展健康教育宣传,告知不随意采食不认识的野生植物,有效预防此类中毒的发生。

参考文献

- [1] DE SMET Y, GRANADOS MENDOZA C, WANKE S, et al. Molecular phylogenetics and new (infra)generic classification to alleviate polyphyly in tribe Hydrangeae (Cornales: Hydrangeaceae) [J]. TAXON, 2015, 64(4): 741-753.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 326.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Part 1)[M]. Beijing: China Medical Technology Press, 2020: 326.
- [3] 中华人民共和国卫生部办公厅. 食品安全事故流行病学调查技术指南(2012年版)[Z]. 2012-06-07.
General Office of the Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical Guidelines for Epidemiological Investigation of Food Safety Accidents (2012 Edition)[Z]. 2012-06-07.
- [4] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志第 35(1)卷 [M]. 北京: 科学出版社, 1995: 183.
Editorial Committee of Flora of China. Flora of China Volume 35 (1) [M]. Beijing: Science Press. 1995: 183.
- [5] ZHUO W, WANG L Q, ZHU X F, et al. Characterization of the first chloroplast genome of *Dichroa febrifuga* and its phylogenetic analysis [J]. Mitochondrial DNA Part B, 2021, 6(10): 2991-2992.
- [6] 孙颖, 赵旭, 夏新华, 等. 常山和常山碱的药理作用及减毒研究进展 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2514-2521.
SUN Y, ZHAO X, XIA X H, et al. Pharmacological effects and attenuating toxicity of *dichroae radix* and febrifugine: a review [J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 24(12): 2514-2521.
- [7] 郭志廷, 刘晓璐, 梁剑平, 等. 常山碱及其衍生物药理学活性研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2013, 32(2): 17-19.
GUO Z T, LIU X L, LIANG J P, et al. Advances in the study of pharmacological activity of Febrifugine and its derivatives [J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2013, 32(2): 17-19.
- [8] 张继远, 刘晓谦, 杨立新, 等. 常山碱稳定性及其降解动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3178-3184.
ZHANG J Y, LIU X Q, YANG L X, et al. Investigation on stability and degradation kinetics of febrifugine. [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(16): 3178-3184.
- [9] 王玲, 郭志廷, 熊琳, 等. HPLC 法测定中药常山散中常山乙素、常山甲素的系统适用性研究 [J]. 甘肃农业大学学报, 2018, 53(4): 29-33.
WANG L, GUO Z T, XIONG L, et al. Study on system suitability of high performance liquid chromatography for measuring β -dichroine and α -dichroine in *Dichroa febrifuga* powder [J]. Journal of Gansu Agricultural University, 2018, 53(4): 29-33.
- [10] 杨肖衣, 毛娜娜, 侯晓杰等. 不同产地不同部位常山的活性成分含量测定 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1462-1463.
YANG X Y, MAO N N, HOU X J, et al. Determination of active ingredient content in *Dichroa* from different regions and parts [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2021, 32(6): 1462-1463.
- [11] 夏远录. 超量内服瓜蒂、藜芦、常山致中毒死亡报告 [J]. 中药通报, 1988, 13(9): 52.
XIA Y L. Report of death caused by poisoning caused by excessive internal administration of *Pedicularis*, *Veratrum* and *Dichroa* [J]. Traditional Chinese Medicine Journal, 1988, 13(9): 52.
- [12] 李健, 杜江, 马丽娜, 等. 常山碱盐灌胃给药抗疟药效及急性毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 141-146.
LI J, DU J, MA L N, et al. Anti-malarial efficacy and acute toxicity of *Dichroa* alkali salt by intragastric administration [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(13): 141-146.
- [13] 马丽娜, 李健, 李思迪等. 基于小鼠异食癖模型的常山碱盐呕吐机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 34-41.
MA L N, LI J, LI S D, et al. Mechanism of *Dichroa* Alkali Salt Inducing Vomiting Based on Pica in Mice [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 25(22): 34-41.
- [14] 焦华琛. 传统抗疟中药青蒿、常山抗心脏过早搏动的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
JIAO H C. The clinical and experimental study on anti-premature-beats of traditional Chinese anti-malarial *Artemisia annua* L and

- dichroae Radix[D]. Ji'nan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2006.
- [15] 马丽娜,张广平,叶祖光.抗疟中药常山及其有效成分常山碱毒理研究进展[C].中国毒理学会中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集,2019:275.
- MA L N, ZHANG G P, YE Z G. Research progress on the toxicology of anti-malarial traditional Chinese medicine Dichroa and its active component Dichroine [C].The Chinese society of

toxicology for safety evaluation of traditional Chinese medicine and natural medicine toxicology and fourth academic essays (2019),2019:275.

- [16] 郭志廷,韦旭斌,梁剑平,等.常山总碱的亚急性毒性试验[J].中国兽医学报,2012,32(8):1207-1211.
- GUO Z T, WEI X B, LIANG J P, et al. Subacute toxicity test of total *Dichroa* alkaloid[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2012, 32(8):1207-1211.

《中国食品卫生杂志》2023年征稿征订启事

《中国食品卫生杂志》创刊于1989年,由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管,中华预防医学会、中国卫生信息与健康医疗大数据学会共同主办,刊号:ISSN 1004-8456、CN 11-3156/R,邮发代号:82-450,月刊,国内公开发行人。本刊是2008、2011、2017、2020版中文核心期刊,中国科学引文数据库核心刊(C刊),中国科技核心期刊,中国精品科技期刊。中国知网(CNKI)全文收录。2020年版影响因子1.553,在预防医学领域影响力指数排名第8(8/86)。曾连续多年获得中华预防医学会优秀期刊一等奖。

刊登范围:食品卫生领域的科研方法及成果,检验检测技术(包括化学分析技术、微生物检验技术、毒理学方法),有毒有害物质的监测、评估、标准的研究,监督管理措施及方法,应用营养等。

主要栏目:专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、食品安全标准及监督管理、风险监测、风险评估、应用营养、食源性疾病、综述及国际标准动态。

刊发周期:审稿通过后一般在2个月左右刊出。对具有创新性的优秀论文开通绿色通道,加急审稿、优先发表。

欢迎投稿 欢迎订阅

投稿网址:<http://www.zgspws.com>

订 阅:2023年《中国食品卫生杂志》。每期定价40元,全年480元。

订阅方式可以通过以下:

- 1、杂志官方网站订阅(详情见官网 www.zgspws.com、可咨询购买过刊)。
- 2、通过邮局订阅,邮发代号82-450。
- 3、通过杂志淘宝店,微信公众号线上购买(详情请扫描以下二维码关注)。

地 址:北京市朝阳区广渠路37号院2号楼802室

《中国食品卫生杂志》编辑部

电 话:010-52165596 邮政编码:100021 E-mail:spws462@163.com



杂志公众号



杂志淘宝店



杂志微店