

羊北萱草根中毒研究: 视觉 传导径变化和发病机理

陈怀涛

(甘肃农业大学兽医系)

井培明 杨效镛

(甘南藏族自治州畜牧兽医研究所)

摘 要

研究了11例绵羊和3例山羊的试验性北萱草根中毒。用北萱草根干粉喂给试验动物: 3例每天11克/只, 连续给药12天; 6例每天21克, 连给7天; 5例每天21克以上, 连给5天; 这些动物均发生中毒, 于1~2周后急宰。上述病例均见到临床症状、眼观与镜下变化。临床症状主要包括双目失明、沉郁和饮食废绝。视径的病理损害最重要。退行性变化主要局限在视径的视神经和视网膜。后者还有明显的循环障碍。文中作者讨论了这一中毒病的发病机理。

北萱草 (*Hemerocallis esculenta* koidz) 即黄花菜。在有些农牧区广为生长, 其根所引起的羊中毒在甘肃甘南、武都一带曾多次发生, 造成严重的经济损失。此病也见于陕西、河南、辽宁、安徽、青海等省。但至今未见国外有人报告。失明是此病的主要症状之一, 故在其病因未查明前一直被称为“羊瞎眼病”。1975年以后, 证实“瞎眼病”就是北萱草根中毒, 后来还从其根中提出了有毒成分萱草根素 (Hemerocallin)。

本研究是在1977~1978年间, 用北萱草根干粉对绵羊和山羊进行的一次复制疾病实验, 旨在于阐明这一中毒病的主要病理变化及其发病机理。

材 料 和 方 法

试验羊购自甘南地区, 共2批14只。

从发病区挖取天然生长的北萱草根, 晒干磨成粉剂, 称取定量灌服。当出现视觉减弱或失明时停止给药。动物分组及给药量见表1。

在试验前和给药期间, 测定体温、脉搏、呼吸, 检查视觉、瞳孔与眼底等, 观察饮食和其他表现, 作好详细记录。

中毒症状出现后1~2周剖检, 观察各组织器官的变化, 并取心、肝、脾、肺、肾、胃、小肠与肠系膜淋巴结、横纹肌、脑、腰段脊髓、坐骨神经、角膜、虹膜、视网

本文承蒙朱宜人教授、李建唐、张钧昌副教授审阅。北萱草系北京植物研究所陈心启研究员鉴定的, 在此一并致谢。

表1 北萱草根试验量

	编号	品种和品系	性别	年龄	体重 (千克)	日服药量 (克)	每日每千克 体重平均药量 (克)	服药至失明 间隔时间 (天)	失明时 总服药量 (克)	失明时每千 克体重总药量 (克)
第一 批	1	山羊	公	2	25.5	11	0.43	9	99	3.88
	2	绵羊(杂种)	母	4	44	11	0.25	14	154	3.5
	3	绵羊(杂种)	母	7	40.5	11	0.27	13	143	3.53
	4	山羊	公	2	19	21	1.1	7	147	7.74
	5	绵羊(藏系)	母	7	45.5	21	0.46	8	168	3.69
	6	绵羊(杂种)	公	2	40.5	21	0.52	7	147	3.63
	7	绵羊(藏系)	母	7	40.5	21	0.52	6	126	3.11
	8	山羊	公	2	39.5	21	0.53	8	168	4.25
	9	绵羊(杂种)	公	2	46	21	0.46	8	168	3.65
第二 批	10	绵羊(藏系)	公	2	28	29.4	1.05	6	176.4	6.3
	11	绵羊(藏系)	公	4	31.5	32	1.02	6	192	6.1
	12	绵羊(藏系)	公	2	23	27.5	1.2	5	137.5	5.98
	13	绵羊(藏系)	母	2	18.5	22.4	1.21	6	134.4	7.26
	14	绵羊(藏系)	公	4	37.5	177.75	4.74	2	355.5	8.48

膜与脉络膜、视乳头、视神经、视交叉与视束等组织器官各1~5块,10%福尔马林固定,石蜡包埋、切片,苏木精-伊红(H-E)染色,视神经还作了万姬生(van Gieson)染色,光镜检查。

结 果

一、视觉变化和眼底检查

服药后逐渐发生视觉减弱。这一症状一旦出现时便迅速发展为视觉完全丧失(失明)。失明出现于服药后第二天至第十四天。药量同失明出现时间的对应关系为:11克/天—12天(第一批1组),21克/天—7.3天(第一批2、3组),27克以上/天—6天以下。失明可同时或先后在两侧发生。

眼底检查时,见视乳头肿大,程度不等,色灰白;视网膜血管明显扩张,有的病例有红色出血区(图1)。上述变化在第二批较严重。

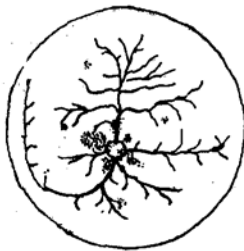


图1 视网膜出血
出血(小点表示)主要位于视乳头附近,其他区域较少;血管充血变粗,呈树枝状。

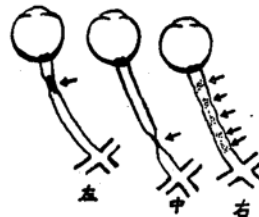


图2 视神经眼观变化
左:局部变软,变细,色暗。
中:局部断裂,仅以少量结缔组织连接。
右:粗细不均,质软,切面色暗。
(箭头指示病变部位)

二、全身症状和眼观病变

服药后食欲和饮欲短时保留,但多在两天后饮、食欲即降低或废绝,同时或先后出现视觉减弱和失明。其他症状有沉郁、难以站立、行走或卧地不起;震颤;尿频,尿液呈桔红色;眼球突出,呈左右水平颤动,瞳孔散大。严重时常发出哀鸣声、昏迷,死前体温下降。

剖检时可见全身性充血、出血、水肿和变性等中毒性变化。心包腔多有较多积液，心内、外膜出血。肺瘀血、水肿。第四胃粘膜呈卡他性炎症景象。肝瘀血、变性。肾瘀血、变性，偶见出血斑点。膀胱多充以100~600毫升桔红色尿液，其粘膜常见出血斑点。视网膜潮红，血管明显，有红色斑点。视乳头肿大、突出。有些视神经无眼观变化，但有些（8例）局部质软色暗，稍变细，或局部完全萎缩，呈断裂状，仅以少量结缔组织连接断端，或整段神经变软，粗细不均，切面色暗（图2）；也有的外形无改变，但切面色暗，并可从切面挤出灰白色糊状物。病变为双侧性，但不一定对称。视神经的任何一段均可能受害，而以两端（视乳头与视交叉附近）尤其视孔局部那段更多见。

三、视径组织变化

被检组织器官几乎均有程度不等的组织学变化，但视径的病变更明显。

视网膜与视乳头：视网膜充血、出血，而以视乳头附近最严重。血管扩张，甚至突出于内界膜（图3），管壁水肿，疏松。视神经纤维层的纤维松散，呈网孔状。节细胞变性、坏死，节细胞间呈空网状，或整个节细胞层被密集排列的空泡所取代（图4）。内、外网织层的变化和视神经纤维层相似。内、外粒层细胞分布不均。严重出血时上述各层难以分辨，细胞坏死，整个视网膜组织几乎完全血染。脉络膜充血、出血。视乳头组织水肿、疏松；视网膜中央动脉和静脉高度充血扩张；毛细血管外周多有红细胞浸润；神经纤维断裂、崩解，出现大小不等的网孔。这种变化也见于巩膜筛板。

视神经：全部14例的双侧视神经均查明有病变，这比眼观多6例。一般来说，第一批1组病变较轻，2、3组较重，第二批很严重（表2）。

表2 视神经眼观与镜下变化比较及失明顺序

病例号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
眼观	左	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)	(+)	(-)	(-)	(++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)
	右	(++)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)
镜下	左	++	+	+	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	右	++	+	+	++	+	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
失明顺序	两眼同时	左→右	左→右	几乎同时	左→右	同时	左→右	右→左	右→左	同时	同时	同时	同时	同时	同时

(+)眼观有变化 (++)眼观变化较明显 (+++)眼观变化很明显 (-)眼观无变化 +镜下有变化 ++镜下变化严重 +++镜下变化很严重

视神经的病变主要表现：(一)神经纤维部分断裂、崩解，纤维束中出现分布不均的空洞（图5）；间质无变化，或有充血、出血，血管周散在少量中性粒细胞和单核细胞。(二)神经纤维几乎全部崩解、坏死，呈明显的网孔状；胶质细胞多无变化或个别细胞核浓缩、破碎。(三)神经纤维和胶质细胞均坏死，呈无结构的嗜嗜苏木精伊红物质，而束间保留结缔组织支架（图6）。(四)视神经内各种组织成分（包括血管）均坏死，其结构完全毁坏。(五)神经纤维坏死崩解后，游离的脂肪滴被巨噬细胞大量吞噬，故出现许多大小不等的泡沫细胞（图7），束间结缔组织多无变化或有些增生，其中浸润大量淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞。(六)神经纤维坏死后，坏死物被吸收，故视神经局部变

细，其中为纵形排列的成纤维细胞和胶原纤维（图 8）。上述病变为双侧性，但其严重程度不尽相同；它们或位于局部，或全段神经受损。

视交叉与视束：主要表现部分神经纤维坏死崩解，形成网孔。胶质细胞轻度变性、坏死。

外膝状体与视放射（膝距束）：少数神经细胞变性、坏死。血管周隙扩大。见多发性出血灶。部分神经纤维疏散，呈网孔状。偶见胶质细胞增生。

视皮质：在距状裂附近（17区即视觉 I 区）和枕叶其他部位（18、19区即视觉 II 区、III 区）*，均见脑膜与脑质充血，血管周隙扩大，偶见红细胞散在。有的神经细胞变性、坏死。髓质局部形成网孔。个别病例见星状胶质细胞破碎、小胶质细胞增生。

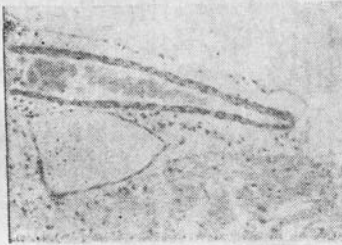


图 3 视网膜血管扩张充血，突出于内界膜。H—E染色，50×

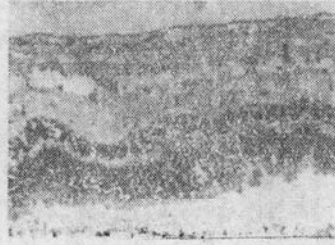


图 4 视网膜节细胞层呈密集排列的空泡状，节细胞变性、坏死。H—E染色，50×

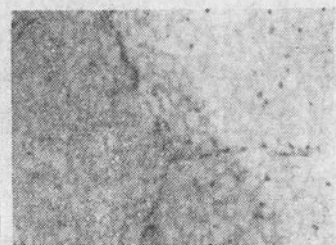


图 5 神经纤维束中有大小不等的空洞形成。H—E染色，100×

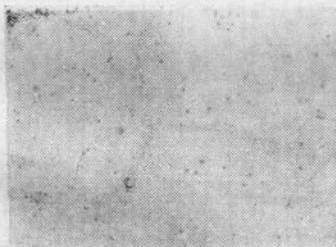


图 6 视神经，除束间结缔组织存活外，其他成分完全坏死，呈无结构的物质。H—E染色，100×

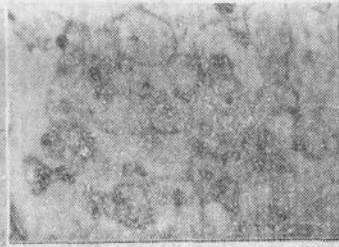


图 7 视神经纤维坏死崩解后，出现大量吞噬有脂肪滴的巨噬细胞（泡沫细胞）。H—E染色，400×



图 8 视神经局部因坏死物被收而变细，仅留有一些结缔组织。van Gieson染色，20×

讨 论

从以上观察能够看出，羊北萱草根中毒时全身各组织器官发生了广泛而严重的血液循环和物质代谢障碍。这些变化的综合，便引起动物迅速衰竭并最终致死。失明是最重要的症状之一，它可促使饮食困难、营养缺乏。

组织上查明，视觉障碍的根本原因是视觉细胞的病变和视觉传导径的结构被破坏。显然，它们都是由萱草根素的毒害作用造成的。不难理解，药量和失明出现的时间长短一般成反比，即药量大，时间短；反之时间长。当然，失明出现的时间也和机体抵抗力有

关。表1可以说明,北萱草根干粉引起视觉障碍的量是很小的,日量超过0.2克/千克活重时,2周左右就可能出现失明;日量达0.5克时,约在7~8天出现失明,并延续数天大多死亡;而药量增至1.0克以上时,失明会在5~6天出现,病情迅速恶化,终致死亡。从表2可以看出,毒素是同时对二侧视神经发生作用的,因为不论在眼观或镜下,二侧视神经的变化情况大致相同。一侧有病变时,另一侧也常受害;一侧无眼观变化时,另一侧也是一样。凡视神经有眼观变化的病例(1、6、7、10~14号),视觉减弱和失明出现的时间均较早,而且两眼常同时发生,这很可能由于二侧视神经的病变严重、发展迅速,以致二侧视觉传导障碍的时间十分接近之故。

家畜是不会通过语言表达视觉变化的,它们更不可能告诉这种变化的范围和严重程度。不过可以从视神经各部纤维和视网膜各层结构的病变情况,推知眼睛对每一象限视野的光感强弱或有无。北萱草根中毒时视神经和视网膜的损害是弥漫性全部性的,故对四个象限视野的视觉都有影响,而终致完全失明,不可能有某一象限的视觉残留。视网膜的血液循环障碍在视觉减弱和失明的发生上,起着促进和协同作用。应该强调,视径各部均有损害,但其前部(视神经和视网膜)病变更为严重。

为什么北萱草根中毒时视觉障碍难以恢复?这要从视神经的变质程度及其结构特点来研究。上述视神经的组织变化虽然各不相同,二侧视神经的病变发展速度不一定完全同步,同一神经内各纤维的被损害也有先后,但病变通常呈进行性发展,最终要成为两侧性的、全神经性的。神经纤维坏死后,神经结构完全被破坏,视觉传导完全断绝。另外,视神经有其结构特点。视神经纤维在视乳头处集合穿出筛板时由结缔组织鞘包裹。视神经内的神经纤维集合成许多束,借结缔组织隔分开。视神经纤维没有神经膜,其间只散在着神经胶质细胞,因此,视神经被损伤后不易再生。

结 论

一、羊内服北萱草根干粉可引起全身中毒性变化,其中视觉、泌尿和消化障碍比较明显。本试验病例的临床症状、病理变化和自然病例相同。

二、双目失明是北萱草根中毒最主要的症状之一。失明是由视径退行性变化所致的视觉传导障碍引起的。因此,视径(尤其视神经和视网膜)对萱草根素的毒害作用特别敏感。

三、视神经表现为双侧性全神经性神经纤维断裂、崩解、坏死,故常呈网孔状或结构完全被破坏。视网膜除变质变化外,尚有明显的血液循环障碍。

四、视觉障碍难以恢复,主要是由于视神经发生了严重的病变,而且这种损害还不能修复。视神经纤维间虽有胶质细胞,但这种纤维并无神经膜,因此当其被损伤后不易再生。

* 在家畜,视皮质尚未进行详细分区,这里是根据人的资料并结合羊的脑结构来作视觉区划分的。

参 考 文 献

- [1] 孟庆波, 1977, 陕西省淳化县卜家公社城前头第三生产队羊瞎眼病调查和黄花菜根中毒试验初步报告。甘肃农大学报, 1: 40~43。
- [2] 邹康南等, 1979, 绵羊小萱草根中毒的研究。兽医科技资料, 4: 1~10。
- [3] 蒋文华等, 1982, 中枢神经解剖学(上海第一医学院师资进修教材)。241~248。
- [4] Gerard J. Tortora, 1983. Principles of human anatomy (Third Edition). 482~489.

STUDIES ON TOXICOSIS OF ROOT OF *HEMEROCALLIS*
MINOR MILL IN SHEEP; CHANGES OF THE
OPTIC TRACT AND PATHOGENESIS

Chen Huaitao

(*Department of Veterinary Medicine, Gansu
Agricultural University, Gansu Province*)

Jing Peiming, Yan Xiaoyong

(*Institute of Animal Husbandry and Veterinary
Medicine of Gannan District, Gansu Province*)

Abstract

Experimental toxicosis of the root of *Hemerocallis minor* Mill was carried out on eleven sheep and three goats. The experimental animals were fed with toxic amount of the root of *Hemerocallis minor* Mill, three animals (two sheep and one goat) were fed with 11g. of root once a day during the period of 12 days; six animals (four sheep and two goats) were fed with 21g. during the period of 7 days; and five sheep were fed with more than that 21g. during the period of 5 days. Clinical symptoms included blindness, depression, inappetence and profound weakness. The pathological lesions of optic tract were very prominent. The degenerative changes of the optic tract were mainly located in the optic nerves and retinas. The pathogenesis of the toxicosis is discussed.