

中国含鹅膏毒肽蘑菇中毒临床诊断治疗专家共识

中华医学会急诊医学分会中毒学组 中国医师协会急诊医师分会

中国毒理学会中毒与救治专业委员会

执笔:余成敏¹ 李海蛟²

蘑菇中毒是影响公众健康最突出的公共卫生问题之一^[1]。在中国,含鹅膏毒肽蘑菇中毒死亡人数超过蘑菇中毒总死亡人数的90%^[2-3]。含鹅膏毒肽蘑菇中毒是指因食用含有鹅膏毒肽的蘑菇所引起的以急性肝损伤为主要特征的一种疾病^[4]。该疾病进展快、病情复杂、病死率高。为此,来自临床医学、公共卫生学、生物分类学、毒理学等领域的专家,通过文献复习和对诊治实践总结,经反复交流磋商,形成此专家共识,供临床医生和相关专业人员参考。在研究过程中认识到,此领域存在高质量研究报告较少,临床实践积累不规范,系统规范研究时间短等问题,故本共识为中国专家对含鹅膏毒肽蘑菇中毒诊治阶段性的认识。

1 毒物学

1.1 含鹅膏毒肽蘑菇

中国已发现含鹅膏毒肽的蘑菇有数十种,主要有鹅膏菌属(*Amanita*)的致命鹅膏(*A. exitialis*)、灰花纹鹅膏(*A. fuliginea*)、淡红鹅膏(*A. pallidorosea*)、假淡红鹅膏(*A. subpallidorosea*)、裂皮鹅膏(*A. rimosa*)、黄盖鹅膏(*A. subjunquillea*)、鳞柄白鹅膏(*A. virosa*)等,盔孢菌属(*Galerina*)的纹缘盔孢菌(*Galerina marginata*)、条盖盔孢菌(*G. sulciceps*)、毒盔孢菌(*G. venenata*)、单色盔孢菌(*G. unicolor*)和丛生盔孢菌(*G. fasciculata*)等和环柄菇属(*Lepiota*)的褐鳞环柄菇(*Lepiota helveola*)、肉褐

鳞环柄菇(*L. brunneoincarnata*)、近肉红环柄菇(*L. subincarnata*)、毒环柄菇(*L. venenata*)和亚毒环柄菇(*L. subvenenata*)等(图1)。此外,丝盖伞属、离褶伞属、杯伞属和小菇属的部分种中也含有鹅膏毒肽^[3,5-12]。



注:a:致命鹅膏(*Amanita exitialis*);b:灰花纹鹅膏(*A. fuliginea*);c:黄盖鹅膏(*A. subjunquillea*);d:裂皮鹅膏(*A. rimosa*);e:淡红鹅膏(*A. pallidorosea*);f:假淡红鹅膏(*A. subpallidorosea*);g:鳞柄白鹅膏(*A. virosa*);h:纹缘盔孢菌(*Galerina marginata*);i:条盖盔孢菌(*G. sulciceps*);j:肉褐鳞环柄菇(*Lepiota brunneoincarnata*);k:亚毒环柄菇(*L. subvenenata*);l:毒环柄菇(*L. venenata*)

图1 12种含鹅膏毒肽蘑菇

推荐意见1:含鹅膏毒肽蘑菇主要来自鹅膏菌属、盔孢菌属、环柄菇属,其中致命鹅膏、灰花纹鹅

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.01.005

基金项目:云南省重大科技专项计划项目(2018ZF009)

作者单位:675000 云南楚雄彝族自治州,楚雄彝族自治州人民医院¹;100050 北京,中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所²

通信作者:孙承业,Email:suncy@chinacdc.cn;余成敏,Email:nycm123@qq.com;邱泽武,Email:qiuzyw828@163.com

膏、黄盖鹅膏、裂皮鹅膏、淡红鹅膏、假淡红鹅膏、鳞柄白鹅膏、纹缘盔孢菌、条盖盔孢菌、肉褐鳞环柄菇、亚毒环柄菇和毒环柄菇是中国有病例报道的含鹅膏毒肽蘑菇中毒的物种。

1.2 鹅膏肽类毒素

鹅膏肽类毒素是由7~8个氨基酸组成的环肽化合物。根据其结构类型分为鹅膏毒肽(*amatoxin*)、鬼笔毒肽(*phalloitin*)和毒伞肽(*virotoxin*)三类。毒伞肽无对人体有害的证据,鬼笔毒肽为速发性,而鹅膏毒肽为迟发性^[13]。

鹅膏毒肽为双环八肽结构,相对分子质量973 000~990 000。根据侧链取代基团的不同分为 α -鹅膏毒肽(α -*amanitin*)、 β -鹅膏毒肽(β -*amanitin*)、 γ -鹅膏毒肽(γ -*amanitin*)、 ε -鹅膏毒肽(ε -*amanitin*)、鹅膏酸(*amanin*)、鹅膏酰胺(*amaninamide*)、鹅膏蕈(*amanullin*)、鹅膏蕈酸(*amanullinic acid*)和普罗玛琳(*proamanullin*)等^[14-16],研究较为集中的为 α -鹅膏毒肽、 β -鹅膏毒肽和 γ -鹅膏毒肽。鹅膏毒肽化学性质稳定,易溶于水、甲醇、乙醇、液氨、吡啶等,耐高温、低温、日晒,进食后不被胃酸和酶降解,含鹅膏毒肽的蘑菇经冷冻、干制、以及煎炒煮炖等加工都不能消除其毒性。

1.3 毒代动力学

鹅膏毒肽可经人胃肠道吸收进入血液^[16],未被吸收的鹅膏毒肽通过粪便排泄^[17]。鹅膏毒肽分布容积低(0.3 L/kg),蛋白结合率极低^[18],在体内不发生代谢转化。血中鹅膏毒肽主要通过肾脏以原形排出。比格犬喂饲鹅膏毒肽的胃肠道吸收率为29.4%~41.54%,粪便排泄量为58.46%~70.6%。经口摄入鹅膏毒肽血液中的达峰时间 T_{max} 在1.25~2.08 h之间,消除半衰期 $T_{1/2}$ 为0.54~1.94 h,血浆清除率在0.12~0.54 L·h⁻¹·kg⁻¹之间^[19-20],比格犬血液中鹅膏毒肽的80%以上经肾脏排泄,经胆汁排泄少于20%。胆汁在鹅膏毒肽的肠道吸收中起到促进作用^[21],鹅膏毒肽不能通过胎盘屏障^[13]。研究显示,食入含鹅膏毒肽蘑菇48 h后,中毒患者血液中无法检测到鹅膏毒肽^[22];食入含鹅膏毒肽蘑菇72 h,仅少部分中毒患者尿液中可检测到鹅膏肽类毒素^[16]。血液中的鹅膏毒肽通过肝窦细胞膜上有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B3^[23]及肝细胞膜上48 000和53 000的两个载体蛋白系统介导进入肝细胞内^[24]。

推荐意见2:鹅膏毒肽经胃肠道吸收率为35%,未被吸收的鹅膏毒肽(约占总摄入量65%)通过粪

便排泄。进入血液中鹅膏毒肽最终有超过80%通过肾脏以原形清出,20%以下经肝脏通过胆汁排泄。

1.4 中毒机制

鹅膏毒肽进入细胞后,非共价结合并抑制核内RNA聚合酶II的活性,促使信使RNA(messenger RNA, mRNA)水平下降并阻断蛋白质的合成,造成细胞坏死^[25]。但近年有研究发现,即使利用 α -鹅膏毒肽结构抑制剂避免RNA聚合酶II失活,也不能缓解存活动物的晚期死亡情况,提示 α -鹅膏毒肽对RNA聚合酶II的占位性抑制并不是其所致肝损伤的唯一途径^[26]。

另有研究表明,凋亡在 α -鹅膏毒肽所致肝损伤中也起重要作用,具体表现在染毒细胞/动物p53的降解受到抑制,p53向线粒体的转移促进细胞色素C的释放,从而引发抗凋亡因子Bcl-2水平降低、促凋亡因子BAX水平升高,以及Caspase家族相关因子的改变^[27]。除p53依赖性凋亡外,肿瘤坏死因子 α 和脂质过氧化也可能参与了 α -鹅膏毒肽介导的凋亡^[28]。其中由于 α -鹅膏毒肽自身可在体内形成自由基,所以其进入机体后引起的氧化[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性升高]/抗氧化系统[过氧化氢酶(catalase, CAT)活性降低]的失衡也是它引起肝细胞早期损伤的重要靶点^[29-30]。

2 病理和病理生理

鹅膏毒肽的主要靶器官是肝脏,主要病理组织学特征是弥漫性肝细胞坏死、肝脏正常细胞结构消失、肝小叶范围不清、门静脉扩张,可见大量红细胞和炎性细胞浸润。通常于进食含鹅膏毒肽蘑菇后2~3 d出现急性中毒性肝炎,严重者出现急性肝衰竭。肝功能衰竭后,由于清除活化凝血因子能力降低、受损肝细胞释放促凝物质和合成凝血抑制物质的减少,可导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),进一步发展多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。凝血因子和血小板的进一步消耗和衰竭可导致严重出血。鹅膏毒肽蘑菇中毒患者可发生急性肾脏损伤,严重时可能出现急性肾功能衰竭。神经系统的表现主要是由于肝细胞功能丧失,影响氨等物质的代谢,致使氨等物质血中浓度升高,导致肝性脑病。表现为定向障碍、意识混乱、嗜睡、昏睡、昏迷和抽搐等^[31-32]。

推荐意见3:鹅膏毒肽的主要靶器官是肝脏。进食含鹅膏毒肽蘑菇后2~3 d出现进行性肝细胞坏

死、肝功能不全。

3 临床表现

含鹅膏毒肽蘑菇中毒病程分4个阶段,分别是潜伏期、急性胃肠炎期、假愈期、爆发性肝功能衰竭期^[2,33-35]。

潜伏期:一般在进食后6~12h出现消化道症状,也有进食20h后才出现中毒症状者。由于致病蘑菇除含有鹅膏毒肽外,还含有其他毒素,以及患者可能同时进食了多种有毒蘑菇,故6h之内出现中毒表现者也不能完全排除含鹅膏毒肽蘑菇中毒。

急性胃肠炎期:通常在6~12h后出现上腹痛、恶心、呕吐和严重腹泻,多为水样便,部分患者可以出现黏液血便。严重者可导致脱水、电解质紊乱、低钾血症,代谢性酸中毒,以及低容量性休克和急性肾功能衰竭等。此阶段丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及血清胆红素水平通常在正常范围。

假愈期:经对症治疗消化道症状一般在24~36h之间明显改善。但患者ALT和AST在此期可持续升高,60~72h达到峰值。对摄入量较小或虽摄入量较大但经恰当处理的患者,部分患者可在一周内逐渐恢复正常。也有部分摄入量较大者可从急性肠胃炎期直接进入爆发性肝功能衰竭期。

爆发性肝功能衰竭期:在摄入含鹅膏毒肽蘑菇第2~4日,患者出现进行性肝损伤,表现为食欲不振、恶心、上腹部隐痛等,体格检查可发现皮肤巩膜黄染,上腹部轻压痛,肝肿大、肝区压痛叩击痛,严重者发展为肝功能衰竭,表现为皮肤黏膜和消化道出血,腹水、肝大或肝脏萎缩。严重者数日内出现精神萎靡、烦躁不安、嗜睡乃至昏迷。实验室检测ALT、AST、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)异常升高,ALT可超过1000~2000U/L,甚至更高。血清胆红素进行性升高,血清白蛋白显著降低。高胆红素血症、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长是评估中毒严重程度的重要指标。一旦出现血清胆红素进行性升高而ALT明显下降的“胆-酶分离”现象,提示患者病情危重,预后极差。肝功能障碍还会导致低血糖、高乳酸血症、代谢性酸中毒、凝血功能障碍、代谢性脑病、肝昏迷,可进展至多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)。进入此阶段的患者病死率30%~60%。

推荐意见4:含鹅膏毒肽蘑菇中毒表现多出现在进食蘑菇6h后,首发症状多为胃肠道症状或/和肝功能异常。含鹅膏毒肽蘑菇中毒多有典型的自然病程,潜伏期、急性胃肠炎期、假愈期、肝功能衰竭期依次出现,摄入量影响各期的时长和病情严重程度,部分重症患者假愈期不明显。

4 诊断与病情评估

含鹅膏毒肽蘑菇中毒的快速诊断依赖于患者或患者家属提供的病史、临床表现和摄入蘑菇物种鉴定^[36-41]。

4.1 病史

详细的病史询问有助于确定患者是否进食毒蘑菇和蘑菇种类。病史询问的重点包括:

4.1.1 进食史 对怀疑中毒或以恶心呕吐、急性肝功能异常为主要表现的患者应询问发病前3d详细进食情况,特别是蘑菇进食史,包括鲜蘑菇、干蘑菇和含蘑菇的加工品。

4.1.2 蘑菇特征描述 对有明确蘑菇进食史的患者应了解蘑菇来源、具体采摘(或购买)地点、食用的蘑菇种类(或俗称)、进食是单一类别还是多个类别,以及每一种蘑菇的形态特征和采集的数量等。

4.1.3 进食量估算 通过实物比对等方式尽可能准确估算蘑菇进食量,此信息对评估中毒发生风险及病情严重程度有重要意义。

4.1.4 初始表现和潜伏期 发病时间和最初表现及变化对判断是否为含鹅膏毒肽蘑菇中毒及病情评估具有重要意义,要尽量准确估算初始症状出现时间,潜伏期长短与蘑菇种类有关,含鹅膏毒肽蘑菇引起中毒首发症状多在进食6h以后出现,以恶心、呕吐、上腹痛和腹泻为初始表现,易于被误认为其他疾病。

4.1.5 共同进食者情况 有多人同时进食时,要了解其他人有无相近的表现,必要时应联系与患者一起食用者,了解相关情况,并进行医学评估。此工作对确定蘑菇中毒诊断、评估危害风险及发现潜在中毒患者具有重要意义。

4.1.6 进食蘑菇的图形资料 实物照片可以提供含鹅膏毒肽蘑菇的重要信息。

4.2 体格检查

不同中毒阶段体格检查的重点不同。在中毒的初期,由于大量呕吐和水样腹泻,患者可能出现脱水、电解质紊乱和代谢性酸中毒,严重者可出现低容量性休克。因此,评估患者的容量状态是初始评估的重要组成部分。在2~3d后,重要的是要观察肝功

能障碍相关表现(如黄疸、皮肤瘀点和瘀斑、精神异常表现等)、肾功能损伤表现,此时要特别关注患者的生命体征,以及皮肤黄染、淤点、瘀斑,还要关注肝脏体积变化、是否有腹水等。

4.3 实验室检查

对于疑似含鹅膏毒肽蘑菇中毒的患者,均需进行相关实验室检查。包括:①血常规、尿常规。②血清电解质。③肝功能检查:ALT、AST、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、LDH、胆碱酯酶、脂肪酶和血氨。④PT、APTT 和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、D-二聚体水平。⑤血清尿素氮和肌酐。⑥血清葡萄糖、乳酸。

肝衰竭患者应动态监测血糖、血氨及血乳酸。

4.4 含鹅膏毒肽蘑菇的识别与鉴定

毒蘑菇识别主要是通过对其形态分类鉴定和/DNA 基因序列测定完成。图片是识别毒蘑菇最快捷的方式,微信等即时通讯软件是与专家交流的有用工具(如:毒蘑菇鉴定群等)。有关鉴定可通过中国疾病预防控制中心中毒热线咨询,电话:010-83132660。

4.4.1 形态学特征 含鹅膏毒肽蘑菇主要是鹅膏菌属、盔孢菌属和环柄菇属中的一些物种(图1)^[42-52]。物种分类鉴定需要有专业人员进行宏观和微观结构观察、测量和对比后完成。

4.4.2 生态学特征 每种蘑菇生长和特定气候、生境有关,所以具有较强的地域性,如致命鹅膏往往生长于黧蒴树下,灰花纹鹅膏通常生长在壳斗科植物等混交林下^[7-8]。纹缘盔孢菌生长于腐木上或腐殖质上,条盖盔孢菌生长于腐木上、倒木上或者锯末堆上^[10]。

4.4.3 分子生物学鉴定 剩余蘑菇样品或相同采集地点存留的同种蘑菇样品(无论完整或不完整、新鲜的或干燥的)均可进行分子鉴定。如果没有,可尝试采用煮熟的蘑菇、呕吐物或洗胃获取的蘑菇样本进行分子鉴定。DNA 分子标记中的内转录间隔区(internal transcribed spacer, ITS)、核糖体大亚基(nuclear ribosome large subunit, nLSU)等序列已广泛应用于毒蘑菇的种类鉴定^[53-57]。国家和多数省级疾病预防控制中心、部分科研院所和大学的实验室可提供毒蘑菇分子生物学鉴定。

4.5 鹅膏毒肽检测

高效液相色谱和液质联用技术是常用的检测方法^[58],可以检测标本包括可疑蘑菇、患者尿液、血浆、胆汁。首选可疑蘑菇标本检测,争取开展动态人体

生物标本毒素监测,血液、尿液检测时间窗分别为进食后48 h、96 h。因毒素检测时间窗短暂,首诊医院要及时留取患者血液、尿液标本。

推荐意见 5: 进食蘑菇的形态学鉴定和分子鉴定结果是诊断含鹅膏毒肽蘑菇中毒最重要的证据。含鹅膏毒肽蘑菇中毒患者应动态监测AST、ALT、PT、APTT、INR 和二聚体等变化,1次/d。血液、尿液等体液内检测到鹅膏毒肽是诊断的重要参考,但因血、尿毒素可检测窗短,以及检测方法的局限性,阴性结果不能排除诊断。临床上对可疑中毒者要边处理边开展物种鉴定和毒素检测。

4.6 诊断

依据蘑菇进食史、临床表现、蘑菇形态学分类和分子鉴定结果,参考毒素检测数据,按以下标准进行诊断^[59]。

4.6.1 疑似诊断 诊断依据:同时具备以下3项。①进食野生蘑菇史。②进食蘑菇约6 h后出现症状。③基本排除其他食源性疾病。

4.6.2 临床诊断 诊断依据:在疑似病例的基础上有以下证据。①有急性胃肠炎、假愈期和肝损伤等临床表现特征。②血清AST、ALT、胆红素进行性升高。③患者或其家属指认患者进食了含鹅膏毒肽蘑菇,或进食蘑菇图片经专家辨认考虑为含鹅膏毒肽蘑菇。④排除其他食源性疾病、病毒性肝炎、药物性肝损伤。

4.6.3 确诊 诊断依据:在临床诊断病例的基础上有下列其中一条可以确诊。①经专业人员通过形态学和(或)分子生物学鉴定,确认进食蘑菇为含鹅膏毒肽蘑菇。②生物样本(血液、尿液和胃液等)中检出鹅膏毒肽。

推荐意见 6: 含鹅膏毒肽蘑菇中毒的诊断根据获得的证据和证据强度,分为疑似病例、临床诊断病例、确诊病例,随证据变化随时调整诊断。

4.7 病情评估

含鹅膏毒肽蘑菇中毒的疾病严重程度与进食蘑菇种类、蘑菇量、就诊时间和机体对毒素反应等因素有关^[59],还随临床干预而变化。确立病情评估指标和方法用于确定患者疾病状态、判断预后和评价治疗效果。根据临床实践总结把含鹅膏毒肽蘑菇中毒病情分为4级,临床上要结合疾病阶段综合应用。

4.7.1 I级 恶心、呕吐、腹痛和腹泻等胃肠道症状,肝功能、血清胆红素、凝血功能正常。

4.7.2 II级 胃肠道症状,经对症处理后减轻,ALT正常或小于500 U/L,胆红素正常,凝血功能正常。

4.7.3 Ⅲ级(重症病例) 出现以下情况之一者:①呕吐、腹泻、脱水,并有低血容量休克者。②进食后2~3 d,出现皮肤黄染、皮肤黏膜出血、肝肿大等表现者。③血清ALT和AST升高,ALT>500 U/L。胆红素明显升高,凝血功能轻度异常。

4.7.4 Ⅳ级(危重病例) 出现以下情况之一者为危重病例:①肝功能衰竭。②肝性脑病。③DIC。④MODS。⑤胆红素进行性升高,血清ALT和AST下降,胆-酶分离现象。

含鹅膏毒肽蘑菇中毒病情分级见表1。

推荐意见7:按疾病严重程度,将含鹅膏毒肽蘑菇中毒分为轻症病例、重症病例、危重病例。需根据患者表现和临床辅助检查进行动态病情分级。

5 含鹅膏毒肽蘑菇中毒的治疗

5.1 治疗原则

5.1.1 早识别、早诊断、早治疗。

5.1.2 对疑似病例、临床诊断病例、确诊病例均应收住院治疗。

5.1.3 到目前为止,对重症患者尚无确实有效的治疗方法,也无特效的解毒剂^[60]。现治疗主要依据发病机制、毒素代谢规律和已有研究的结果,结合患者病情对其进行采取的医学干预^[61]。

5.2 首诊医师责任

5.2.1 村医或乡镇(社区)医疗机构医师 ①对进食蘑菇后就诊,或怀疑蘑菇中毒者应询问并记录蘑菇进食情况,包括进食时间、蘑菇种类和进食量;初始症状和发生时间;是否有共同进食者,如有,共同进食者是否有异常。②收集进食蘑菇信息及实物,包括是否有剩余食物,特别是剩余蘑菇(加工或未加工);收集所进食蘑菇图片;记录采集蘑菇地点,了解所食蘑菇人员名单及联系电话,争取到现场采集进食的蘑菇;将采集蘑菇送当地疾控中心制作标本。③采集患者的样本,包括肝素抗凝血5 mL,低温保存;尿10 mL,低温保存;呕吐物或洗胃残留物(如有)。④开展基线检查,包括血常规检查,血清ALT、AST检查,以及腹部超声等影像学检查等。⑤如诊断为疑似病例,应立即电话通知当地疾控中心请求开

展现场调查和蘑菇鉴定,联络具有含鹅膏毒肽蘑菇中毒救治经验医疗机构请求帮助,将患者转诊上级医院。

5.2.2 二级及以上医院急诊医师 ①采集进食蘑菇信息及标本。②向当地疾控报告,并要求得到现场情况和蘑菇鉴定结果的报告。③开展基线检查。④如不含鹅膏毒肽蘑菇中毒救治经验或救治条件,立即将患者转诊。⑤如具备含鹅膏毒肽蘑菇中毒救治基础,立即按本共识开展救治。

5.3 治疗

5.3.1 胃肠道毒物清除 ①洗胃 早期洗胃是有效去除毒物的方法,对进食6 h内的患者应进行洗胃,对进食超过6 h可酌情考虑洗胃。②导泻药物和胃肠动力药物应用 基于对鹅膏毒肽代谢特点的认识,保持适度胃肠蠕动,促使胃、肠内容物排出,对毒物清除具有一定意义。但是,在中毒第一阶段,由于存在呕吐、腹泻和容量不足等不良反应,不推荐使用导泻药物。③活性炭应用 首剂:成人50 g,儿童按1.0 g/kg,后续成年人和儿童均按0.25 g/kg,1次/4 h,持续应用至进食后第4天^[33,38]。

用法:用活性炭粉加水配成15%混悬液口服或通过胃管灌服。对于无腹泻的患者可与缓泻药物合并使用;使用时应观察胃肠动力情况,对肠鸣音明显减弱者停止使用。

5.3.2 急性胃肠炎期的治疗 ①充分液体复苏,维持组织灌注 纠正电解质紊乱,维持酸碱平衡。对重度呕吐和腹泻所致低血容量休克给予强化液体复苏,保持肾脏充分的灌注,维持尿量在30 mL/h以上,促进鹅膏毒肽排泄。可使病死率下降。②对症治疗。

5.3.3 药物应用

(1) 鹅膏毒肽摄取抑制剂:研究表明,多种化合物能减少动物和人类的肝细胞摄取鹅膏毒肽^[22]。其中水飞蓟宾和青霉素G用于治疗人类鹅膏毒肽中毒。

水飞蓟宾可抑制位于肝细胞膜的OATP 1B3和牛磺胆酸钠共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide,NTCP)对鹅膏毒素的摄

表1 含鹅膏毒肽蘑菇中毒临床病情分级

病情分级	GIT	ALT	血清胆红素(μmol)	PT	MODS	危险度
I级	+	正常	正常	正常	-	低危
II级	+	异常且<500 U/L	正常或升高<34	正常或延长<6 s	-	中危
III级	+	>500 U/L	持续升高	延长>6 s	±	高危
IV级	+	ALT急剧上升或出现胆酶分离	急剧上升	延长>6 s	+	极高危

注:ALT. 丙氨酸转氨酶;PT. 凝血酶原时间;MODS. 多器官功能不全综合征

取,同时具有抗氧化活性^[62-63]。

给药方法为:初始静脉给予负荷剂量 5 mg/kg,随后以 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 持续静脉输注 6 d 或直到患者临床症状缓解。

静脉用水飞蓟宾还没有在中国上市,如果没有静脉用水飞蓟宾,则在静脉用青霉素和 N-乙酰半胱氨酸的基础上加用口服水飞蓟素胶囊或水飞蓟宾胶囊。

水飞蓟素胶囊:50~100 mg/kg (单次最大剂量:2 g) 口服,1次/8 h。如果患者能够耐受,则增至最高剂量,即一次 200 mg/kg (单次最大剂量为 3 g),持续 6 d 或直到患者有临床改善的征象。部分患者大剂量的水飞蓟素可引起严重腹泻。

水飞蓟宾胶囊:35 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 3 次口服,持续 6 d 或直到患者有临床改善的征象。

青霉素 G:如果有静脉用水飞蓟宾,则不给予青霉素 G^[64]。每日 30 万 U/kg,最大剂量不超过 2 500 万 U^[33]。青霉素过敏者禁用。大剂量青霉素 G 输注可能会引起昏迷、癫痫发作、电解质紊乱(高钾血症或高钠血症,取决于赋形剂)、严重的粒细胞减少、急性间质性肾炎和(或)肾小管损伤。

(2) 抗氧化治疗:已知鹅膏毒肽能增强脂质过氧化反应,促发膜不稳定和细胞死亡。已有多种抗氧化剂用于治疗鹅膏毒肽中毒,包括 N-乙酰半胱氨酸、维生素 C、西咪替丁^[65]。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC) Poucheret 等^[66]的研究表明,不管是单独使用,还是与水飞蓟宾联合使用,NAC 均可降低含鹅膏毒肽蘑菇中毒的病死率。系统回顾了 2 100 例含鹅膏毒肽蘑菇中毒患者接受的治疗中,有 192 例接受 NAC 治疗,病死率为 6.8%,显著低于所有患者中的平均病死率 11.6%。

使用方法:初始负荷剂量 150 mg/kg (计算剂量的最大体质量为 100 kg),静脉输注 60 min,不要超过 10 g,随后,以 12.5 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速率静脉输注 4 h,最后,以 6.25 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速率静脉输注 16 h。如果严重肝功能障碍持续存在,可重复给予上述 16 h 剂量。对于体质量 < 40 kg 的儿童,应根据体质量酌减。

尽管动物实验中维生素 C、西咪替丁具有抗氧化和细胞保护作用,但尚未确定其能改善人类中毒的结局。由于没有严重不良反应,可以与水飞蓟宾和 NAC 联用。

5.3.4 急性肝损伤及肝衰竭的治疗 ①保肝药物的

应用。②纠正凝血功能障碍:口服或静脉推注维生素 K1,必要时输冰冻血浆或冷沉淀。③预防肝性脑病:口服乳果糖和新霉素。④预防脑水肿:可用白蛋白、高渗葡萄糖等,必要时可应用 25%甘露醇 125 mL/次,静脉输注,2~3 次/d。⑤其他治疗:治疗急性肾功能衰竭、肝性脑病、MODS 等。

5.3.5 排毒和清除代谢产物 ①活性炭应用 口服活性炭可吸附消化道未吸收的鹅膏毒肽,减少肠道再次吸收。连续鼻胃管滴注或每 4 小时给予 20~50 g 脉冲给药。②胆汁引流 胆汁引流提出是基于阻断鹅膏毒肽代谢肠肝循环的理论,包括胆囊穿刺引流、内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)置管引流、经鼻空肠置管引流。现有证据显示经胆汁鹅膏毒肽排泄所占比例小,也无有关胆汁引流有效的证据,不推荐有创胆汁引流。③血液净化疗法 鹅膏毒肽分子量较小,蛋白结合率低,易通过透析滤膜,同时鹅膏毒肽与灌流器内的活性炭或树脂有很高的亲合力,血液中的鹅膏毒肽易于被清除。然而,由于鹅膏毒肽的代谢特征,进食含鹅膏毒肽蘑菇后,鹅膏毒肽的吸收经肝脏首过效应后,部分鹅膏毒肽进入体循环,鹅膏毒肽在血液中的半衰期很短,进食 48 h 后就难以检测得到。因此,如果要用血液净化的方法清除血循环中的鹅膏毒肽,就必须尽早进行。血液净化及人工肝技术可以清除鹅膏毒肽中毒所产生的过多代谢产物(如胆红素、细胞因子等),从而起到治疗的效果。④血液灌流技术 灌流时机:进食后 48 h 内,首选活性炭罐,其次选择树脂罐,血流速成人 100~200 mL/min,儿童 3~5 mL·kg⁻¹·min⁻¹,持续 2~3 h。每 8 小时一次,持续 48 h。⑤血液透析技术 较少单独应用,一般与血液灌流联合应用。⑥持续性血液净化技术合并肾功能不全及代谢紊乱和酸碱失衡,选择连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是适宜的。⑦血浆置换技术 血浆置换可以去除血液中的毒素和代谢废物,还可以提供白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子、纤维蛋白溶解蛋白和矿物盐,以维持肝细胞再生的内部环境。这项解毒技术与支持疗法相结合,在最初的 36~48 h 内应用,一些研究中将病死率降至 10%以下。⑧分级血浆分离与吸附(fractionated plasma separation and adsorption, FPSA)系统 一项小型试验纳入 20 例因摄入含鹅膏毒肽蘑菇而出现急性肝衰竭的患者,对 9 例患者采用 FPSA,将尿中鹅膏毒肽水平从约 43 μg/L 降至约 1 μg/L,所有患者无需肝移植并存

活,相比之下对照组有1例患者死亡和1例患者需要长期透析^[66]。⑨分子吸附再循环系统(molecular absorbent recirculating system, MARS) 病例报道和病例系列研究显示, MARS可使患者从含鹅膏毒肽蘑菇中毒后的急性肝衰竭中恢复^[67]。

5.3.6 肝移植

肝移植是治疗鹅膏毒肽中毒导致肝衰竭的有效方法,存活率60%~80%^[16,68]。

由于尚无特效的药物来治疗鹅膏毒肽中毒,肝移植可以作为有指征的鹅膏毒肽中毒患者的最佳选择^[33]。在治疗疑似含鹅膏毒肽蘑菇中毒且有症状患者的过程中,在有条件的情况下,医生应尽早与肝移植中心联系。如果肝损伤的临床征象为中至重度,应将患者转至有能力实施肝移植或其他肝衰竭过渡性治疗(如MARS、FPSA系统和肾脏替代治疗)的三级医疗中心。

推荐意见 8:强化首诊医师责任,所有疑似病例留院观察和强化对症支持治疗。进食6h内洗胃,早期活性炭应用,注意缓泻剂(如:聚乙二醇电解质溶液)和消化道动力药物规范联合应用。推荐静脉用水飞蓟宾、静脉用乙酰半胱氨酸联合治疗方案。血液净化治疗方法选择及使用频率依据病程和患者器官受累情况确定。对于鹅膏毒肽中毒病情评估为4级的病例,在技术和经济条件允许的情况下,争取实施肝移植手术。

专家组成员(按姓氏汉语笔画排序):马沛滨(中国疾控中心职业卫生与中毒控制所);马岳峰(浙江大学医学院附属第二医院);王景林(军事医学研究院微生物流行病学研究所);王瑞兰(上海市第一人民医院急诊科);邓跃林(中南大学附属湘雅医院急诊科);卢中秋(温州医科大学第一附属医院);田英平(河北医科大学第二医院急诊科);邢吉红(吉林大学第一医院急诊科);孙承业(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所);孙健(宁夏医科大学公共卫生与管理学院);吕传柱(海南医学院);李红波(云南省第二人民医院急诊科);李泰辉(广东省微生物研究所);李海蛟(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所);李毅(北京协和医院急诊科);杨立山(宁夏医科大学总医院急诊科);杨亚非(云南省第二人民医院急诊科);杨秀林(贵州省人民医院急诊科);杨祝良(中国科学院昆明植物研究所);肖曙芳(昆明市儿童医院);邱泽武(解放军总医院第五医学中心中毒救治科);余成敏(云南省楚雄彝族自治州人民医院急诊科);宋维(海南省人民医院急诊科);张劲松(江苏省人民医院急诊科);张烁(国家食品安全风险评估中心);张新超(北京医院急诊科);陈安宝(昆明医科大学第二附属医院急诊科);陈作红(湖南师范大学生命科学学院);图力古尔(吉林农业大学);周亚娟(贵州省疾控中心);周荣斌(解放军总医院第七医学中心);孟庆义(解放军总医

院第一医学中心急诊科);赵敏(中国医科大学附属盛京医院急诊科);姚群梅(云南省楚雄彝族自治州人民医院急诊科);聂时南(南京军区南京总医院急救医学科);钱传云(昆明医科大学第一附属医院急诊科);菅向东(山东大学齐鲁医院急诊科中毒与职业病科);曹钰(四川大学华西医院急诊科);韩小彤(湖南省人民医院急诊科);谢万里(香港医院管理局中毒咨询中心,香港基督教联合医院);谢剑伟(军事医学科学院毒物药物研究所);魏蔚(昆明医科大学第一附属医院急诊科)

参 考 文 献

- 1 孙承业. 蘑菇中毒防治工作亟需加强[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 981-984.
- 2 周静, 袁媛, 郎楠, 等. 中国大陆地区蘑菇中毒事件及危害分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(6): 724-728.
- 3 陈作红, 杨祝良, 图力古尔, 等. 毒蘑菇识别与中毒防治[M]. 北京: 科学技术出版社, 2016: 1-308.
- 4 Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: part I [J]. J Emerg Med, 2005, 28(1): 53-62.
- 5 图力古尔, 包海英, 李玉. 中国毒蘑菇名录[J]. 菌物学报, 2014(33): 517-548.
- 6 陈作红. 2000年以来有毒蘑菇研究新进展 [J]. 菌物学报, 2014, 33(3): 493-516.
- 7 杨祝良. 中国真菌志(第二十七卷 鹅膏科) [M]. 北京: 科学出版社, 2005: 1-258.
- 8 杨祝良. 中国鹅膏科真菌图志 [M]. 北京: 科学出版社, 2015: 1-213.
- 9 杨祝良. 中国真菌志(第五十二卷 环柄菇类(蘑菇科)) [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 1-228.
- 10 张惠. 中国假脐菇属和盔孢菌属的分类学研究 [M]. 长春: 吉林农业大学, 2011: 1-78.
- 11 Cai Q, Chen ZH, He ZM, et al. *Lepiota venenata*, a new species related to toxic mushroom in China [J]. J Fungal Res, 2018, 16(2): 63-69.
- 12 Zhang YZ, Zhang KP, Zhang HS, et al. *Lepiota subvenenata* (Agaricaceae, Basidiomycota), a new poisonous species from southwestern China [J]. Phytotaxa, 2019, 400(5): 265-272.
- 13 Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies [M]. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2011: 1522-1536.
- 14 Garcia J, Costa VM, Carvalho A, et al. *Amanita phalloides* poisoning: mechanisms of toxicity and treatment [J]. Food Chem Toxicol, 2015(86): 41-55.
- 15 Wieland T. The toxic peptides from *Amanita* mushrooms [J]. Int J Pept Protein Res, 1983, 22(3): 257-276.
- 16 Wieland T. Peptides of poisonous *Amanita* mushrooms [M]. New York: Springer-Verlag, 1986: 1-256.
- 17 Jaeger A, Jehl F, Flesch F, et al. Kinetics of amato-

- xins in human poisoning: therapeutic implications[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1993, 31 (1): 63-80.
- 18 Fiume L, Sperti S, Montanaro L, et al. Amanitins do not bind to serum albumin[J]. Lancet, 1977 (1): 1111.
- 19 Faulstich H, Talas A, Wellhoner HH. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog [J]. Arch Toxicol, 1985, 56 (3): 190-194.
- 20 孙健. 致命鹅膏肝毒性及鹅膏肽类毒素在比格犬体内毒代动力学初步研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 2018:1-135.
- 21 Sun J, Zhang YT, Niu YM, et al. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in beagles[J]. Toxins, 2018, 10 (6): 215.
- 22 Vesconi S, Langer M, Iapichino G, et al. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication [J]. Crit Care Med, 1985, 13 (5): 402-406.
- 23 Letschert K, Faulstich H, Keller D, et al. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes[J]. Toxicol Sci, 2006, 91 (1): 140-149.
- 24 Kroncke KD, Fricker G, Meier PJ, et al. alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins [J]. J Biol Chem, 1986 (261): 12562-12567.
- 25 Cochet-Meilhac M, Chambon P. Animal DNA-dependent RNA polymerases II. Mechanism of the inhibition of RNA polymerases B by amatoxins[J]. Biochim Biophys Acta, 1974, 353 (2): 160-184.
- 26 Bushnell DA, Cramer P, Kornberg RD. Structural basis of transcription: α -amanitin-RNA polymerase II cocystal at 2.8 Å resolution [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (3): 1218-1222.
- 27 Kucuk HF, Karasu Z, Kilic M, et al. Liver failure in transplanted liver due to *Amanita falloides* [J]. Transplant Proc, 2005, 37 (5): 2224-2226.
- 28 El-Bahay C, Gerber E, Horbach M, et al. Influence of tumor necrosis factor- α and silibin on the cytotoxic action of α -amanitin in rat hepatocyte culture [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1999, 158 (3): 253-260.
- 29 Zheleva A. Phenoxy radicals formation might contribute to severe toxicity of mushrooms toxin alpha-amanitin-an electron paramagnetic resonance study [J]. Trakia Journal of Sciences, 2013, 11 (1): 33-38.
- 30 Zheleva A, Tolekova A, Zhelev M, et al. Free radical reactions might contribute to severe alpha amanitin hepatotoxicity - a hypothesis [J]. Med Hypotheses, 2007, 69 (2): 361-367.
- 31 Bonnet MS, Basson PW. The toxicology of *Amanita phalloides*[J]. Homeopathy, 2002, 91 (4): 249-254.
- 32 Mydlik M, Derzsiova K. Liver and kidney damage in acute poisonings[J]. Bantao Journal, 2006 (4): 30-32.
- 33 Enjalbert F, Rapior S, Nouguiet-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2002, 40 (6): 715-757.
- 34 文莉. 210例急性毒蕈中毒患者的临床特征分析及死亡危险因素探讨[M]. 泸州:西南医科大学, 2019:1-51.
- 35 姚群梅,余成敏,李朝宏,等. 云南楚雄毒蕈中毒流行病学特点和救治策略的调查分析 [J]. 临床医药文献杂志, 2017,4(3):574-575,579.
- 36 Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes [J]. Wilderness Environ Med, 2018, 29 (1): 111-118.
- 37 Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients [J]. Clin Toxicol (Phila), 2007, 45 (5): 539-542.
- 38 Pond SM, Olson KR, Woo OF, et al. Amatoxin poisoning in Northern California, 1982-1983[J]. West J Med, 1986, 145 (2): 204-209.
- 39 Soltaninejad K. Outbreak of mushroom poisoning in Iran: April-May, 2018 [J]. Int J Occup Environ Med, 2018, 9 (3): 152-156.
- 40 Vo KT, Montgomery ME, Mitchell ST, et al. *Amanita phalloides* mushroom poisonings-Northern California, December 2016 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2017, 66 (21): 549-553.
- 41 Xiang H, Zhou YJ, Zhou CL, et al. Investigation and analysis of *Galerina sulciceps* poisoning in a canteen[J]. Clin Toxicol (Phila), 2017, 56 (5): 365-369.
- 42 Li HJ, Xie JW, Zhang S, et al. *Amanita subpallidoro-sea*, a new lethal fungus from China [J]. Mycol Prog, 2015 (14): 43.
- 43 Liang JF. *Lepiota jacobii* (Agaricaceae), a species new to east Asia [J]. Acta Botanica Yunnanica, 2007 (29): 617-618.
- 44 Liang JF, Yang ZL. *Lepiota brunneolilacea*, a species new to China[J]. Mycosystema, 2007, 26 (supplement): 29-31.
- 45 Liang JF, Yang ZL. Two new taxa close to *Lepiota cristata* from China [J]. Mycotaxon, 2011 (116): 387-394.
- 46 Liang JF, Xu J, Yang ZL. Divergence, dispersal and recombination in *Lepiota cristata* from China[J]. Fungal Divers, 2009 (38): 105-124.
- 47 Liang JF, Yang ZL, Xu DP. A new species of *Lepiota* from China[J]. Mycologia, 2011 (103): 820-830.
- 48 Liang JF, Yang ZL, Xu JP, et al. Two new unusual

- Leucoagaricus* species (Agaricaceae) from tropical China with blue-green staining reactions [J]. *Mycologia*, 2010, 102 (5): 1141-1152.
- 49 李玉婷, 图力古尔. 盔孢伞属三个中国新记录种[J]. *菌物学报*, 2017, 36 (9) : 1299-1304.
- 50 梁俊峰. 中国环柄菇属分类检索表 [J]. *菌物研究*, 2011, 9(4) : 219-222.
- 51 图力古尔, 张惠. 中国球盖菇科(六): 盔孢菌属[J]. *菌物研究*, 2012, 10(2) : 72-96.
- 52 张惠, 范宇光, 图力古尔. 采自西藏的盔孢菌属 2 个中国新记录种[J]. *东北林业大学学报*, 2012, 40(5) : 134-136.
- 53 Cai Q, Tulloss RE, Tang LP, et al. Multi-locus phylogeny of lethal amanitas: implications for species diversity and historical biogeography [J]. *BMC Evol Biol*, 2014 (14): 143.
- 54 Cui YY, Cai Q, Tang LP, et al. The family Amanitaceae: molecular phylogeny, higher-rank taxonomy and the species in China [J]. *Fungal Divers*, 2018, 91 (1): 5-230.
- 55 Liang JF, Yu F, Lu JK, et al. Morphological and molecular evidence for two new species in *Lepiota* from China[J]. *Mycologia*, 2018, 110 (3): 494-501.
- 56 Zhang P, Chen ZH, Xiao B, et al. Lethal amanitas of East Asia characterized by morphological and molecular data[J]. *Fungal Divers*, 2010, 42 (1): 119-133.
- 57 蔡箐, 唐丽萍, 杨祝良. 大型经济真菌的 DNA 条形码研究-以我国剧毒毒鹅膏为例 [J]. *植物分类与资源学报*, 2012, 34(6) : 614-622.
- 58 Zhang S, Zhao YF, Li HJ, et al. A simple and high-throughput analysis of amatoxins and phallotoxins in human plasma, serum and urine using UPLC-MS / MS combined with PRiME HLB elution platform[J]. *Toxins*, 2016 (8): 128.
- 59 Fineschi V, Di PM, Centini F. Histological criteria for diagnosis of *Amanita phalloides* poisoning [J]. *J Forensic Sci*, 1996, 41 (3): 429-432.
- 60 Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal [J]. *Semin Dial* 2006, 19 (5): 358-362.
- 61 Poucheret P, Fons F, Doré JC, et al. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis [J]. *Toxicon*, 2010, 55 (7): 1338-1345.
- 62 Moroni F, Fantozzi R, Masini E, et al. A trend in therapy of *Amanita phalloides* poisoning [J]. *Arch Toxicol*, 1976, 36 (2): 111-115.
- 63 Parmar MY, Gandhi TR. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine-a review [J]. *Pharmacogn Rev*, 2008, 2 (3): 102-109.
- 64 Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, et al. Amanita poisoning-comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008, 133 (44): 2261-2267.
- 65 Magdalan J, Piotrowska A, GomuLkiewicz A, et al. Benzylpenicyllin and acetylcysteine protection from α -amanitin-induced apoptosis in human hepatocyte cultures [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2011, 63 (4): 311-315.
- 66 Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, et al. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus[®]) [J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2012, 21 (2): 171-176.
- 67 Hendrik PM, Schomacher T, Baier P, et al. Early initiation of MARS[®] dialysis in *Amanita phalloides*-induced acute liver injury prevents liver transplantation [J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15 (5): 775-787.
- 68 Pinson CW, Daya MR, Benner KG, et al. Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning[J]. *Am J Surg*, 1990, 159 (5): 493-499.

(收稿时间:2020-01-15)

(本文编辑:杨皎皎)

中华医学会急诊医学分会中毒学组, 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 中国含鹅膏毒肽蘑菇中毒临床诊断治疗专家共识[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2020, 13(1) : 20-28.