

参 考 文 献

- [1] Ge ZW, Yang ZL. The genus *chlorophyllum* (Basidiomycetes) in China [J]. Mycotaxon, 2006, 96: 181-191.
- [2] 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. DOI: 10.13346/j.mycosystema.130256.
- Bao T, Bao HY, LI Y. A revised checklist of poisonous mushrooms in China [J]. Mycosystema, 2014, 33: 517-548.
- [3] 唐丽萍. 澜沧江流域高等真菌彩色图鉴 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 2015, 1-297.
- Tang LP. Atlas of higher fungi from Lancang River Valley [M]. Kunming: Yunnan Science and Technology Press, 2015, 1-297.
- [4] Blayney D, Rosenkranz E, Zettner A. Mushroom poisoning from *chlorophyllum molybdites* [J]. West J Med, 1980, 132: 74-77.
- [5] Beug MW. An overview of mushroom poisonings in North America [J]. The Mycophile, 2004, 45 (2): 4-5.
- [6] Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, et al. (eds) PCR protocols, a guide to methods and applications [M]. // White TJ, Bruns TD, Lee S, et al. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. San Diego: Academic, 1990, 315-322.
- [7] Chenna R, Sugawara H, Koike T, et al. Multiple sequence alignment with the Clustal series of programs [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31: 3497-3500. DOI: 10.1093/nar/gkg500.
- [8] Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT [J]. Nucleic Acids Symp Ser, 1999, 41: 95-98.
- [9] Swofford DL. PAUP: Phylogenetic analysis using parsimony, Version 4. 0b10. Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, 2002.
- [10] Li HJ, Xie JW, Zhang S, et al. *Amanita subpallidorosea*, a new lethal fungus from China [J]. Mycol Prog, 2015, 12: 43. DOI: 10.1007/s11557-015-1055-x.
- [11] 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.
- Yang ZL. Flora Fungorum Sinicorum Vol. 27 Amanitaceae [M]. Beijing: Science Press, 2005: 1-258.
- [12] 杨祝良. 中国鹅膏科真菌图志 [M]. 北京: 科学出版社, 2015, 1-213.
- Yang ZL. Atlas of the Chinese species of Amanitaceae [M]. Beijing: Science Press, 2015: 1-213.

(收稿日期: 2016-04-20)

(本文编辑: 何小军)

DPMAS 联合血浆置换、CVVH 救治裂皮鹅膏中毒重症患者

姜东辉 陈作红 汪明灯 张楠 王元元 胡敏红

214002 江苏省无锡, 无锡市第二人民医院重症医学科 (姜东辉、汪明灯、张楠、王元元); 410081 长沙, 湖南师范大学生命科学学院 (陈作红); 214062 江苏省无锡, 无锡市第四人民医院重症医学科 (胡敏红)

通信作者: 姜东辉, Email: jdhicu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.06.012

Case report of DPMAS combined with plasma exchange and CVVH treatment in patients caused by *amanita rimosa* poisoning Jiang Donghui, Chen Zuohong, Wang Mingdeng, Zhang Nan, Wang Yuanyuan, Hu Minhong

ICU, Wuxi Second People's Hospital of Jiangsu province, Wuxi, 214002 China (Jiang DH, Wang MD, Zhang N, Wang YY); College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha, 410081 China (Chen ZH); ICU, Wuxi Fourth People's Hospital of Jiangsu province, Wuxi, 214062 China (Hu MH)

Corresponding author: Jiang Donghui, Email: jdhicu@163.com

1 一般资料

患者余某, 男, 40岁, 外来务工人员, 因“口服毒蕈后腹泻、呕吐3d, 全身发黄1d”入院患者3d前口服自行采摘的鲜蘑菇约600g, 约10h后出现阵发性脐周腹痛, 较剧, 伴腹泻, 为米汤水样稀便, 共5次, 量中等, 无发热 (同时服用蘑菇的共7位亲人均出现相似的症状), 伴乏力, 无头晕、咳嗽、胸闷、气急等, 当地医院考虑毒蕈

菇中毒, 予洗胃10000mL, 收住ICU病房, 予血液灌流、血必净清除炎症介质、保肝及对症治疗3d, 但肝功能逐渐恶化, 复查肝功能示, TBIL 155.7 μmol/L, DBIL 128.2 μmol/L, ALT 894 U/L, AST 746 U/L, 生化、凝血功能示, APTT 121.9 s, FIB 1.10 g/L, BPC 19 × 10⁹ L⁻¹, K⁺ 6.06 mmol/L, BG 3.6 mmol/L, 提示肝功能衰竭并凝血功能障碍, 遂转无锡市第二人民医院。入院查体: T 37.2 °C, P 104次/min, R 26次/min, BP 126/67 mmHg。神志萎靡,

皮肤巩膜中度黄染,心肺体检无异常。腹平坦,上腹胀痛、压痛明显,腰季肋部压痛,全腹无反跳痛,肝脾肋下、剑突下未及, Murphy's 征(-),肝区叩击痛(+),移动性浊音(-),肠鸣音不亢进。入院后急行血液灌流(HP)(丽珠树脂灌流器 HA230)一次,同时给予白蛋白、促肝细胞生长素、门冬氨酸鸟氨酸降血氨、双歧杆菌制剂等调节肠道菌群;前列地尔改善微循环、抗感染、液体复苏、大剂量乌司他丁、及补充凝血酶原复合物、输注血小板等治疗;次日(中毒第四日),给予 CVVH + PE 2 500 mL + HP(丽珠树脂灌流器 HA330)治疗,但患者渐出现视物模糊,言语迟钝,烦躁,不能配合,黄染加重,血小板升而复降,由 $31 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 降至 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,肝功能、凝血功能继续恶化,ALT 2 111.0 U/L、AST 795.0 U/L、TBIL 166.1 $\mu\text{mol/L}$ 、DBIL 131.5 $\mu\text{mol/L}$, APTT 56.60 s、PT 21.70 s,血氨升高 54 $\mu\text{mol/L}$,即行气管插管接呼吸机辅助通气、镇静,但患者很快陷入昏迷,次晨停止镇静剂,控制患者出现深昏迷、巩膜出血,球结膜水肿,消化道出血,皮肤瘀斑,血尿,渐进性无尿,遂于中毒第 5 日开始 PE + DPMARS + CVVH 人工肝治疗,即 PE 先置换掉 2 500 mL 血浆,再将分离后血浆旁路串联丽珠血浆胆红素吸附柱 BS330、丽珠树脂灌流器 HA330,再回输患者,治疗 5 h 后,继续 CRRT 治疗,直至第 2 日再次 PE + DPMARS + CVVH 治疗,如此往复连续 7 d。人工肝治疗 1 d 后自主小便恢复,第 3 天神志转清,脱机拔管,但仍幻视幻听,神志淡漠,肝酶、胆红素、血氨等各项指标在联合血液净化治疗下保持中等升高水平,仍间断有血便及血性胃液,凝血功能不稳定,于第 4 天减量 PE 剂量为 1 000 mL,第 7 天停 PE 治疗,患者神清清楚,开放胃肠营养,予逐渐减少保肝药物,第 9 天停止 CVVH 治疗,患者肝功能明显好转,但仍较高,考虑患者中毒量大,肝损严重,继续 DPMARS(血浆分离后树脂吸附)治疗 2 d 和单纯 HP 2 d 后,完全停止血液净化治疗。后患者病情逐渐稳定,患者于转入本院 18 d 尝试离床活动,中毒后第 30 天各项指标完全恢复正常,转出 ICU 巩固治疗 10 d 后病愈出院,半年后随访已恢复体力劳动。

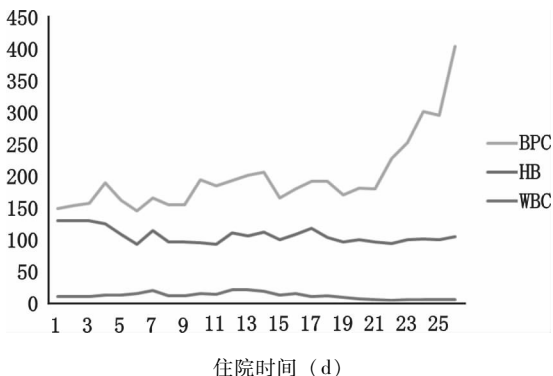


图 1 住院期间血常规的变化趋势

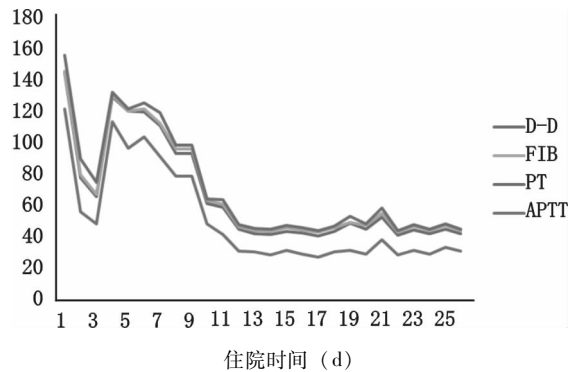


图 2 住院期间凝血功能的变化情况

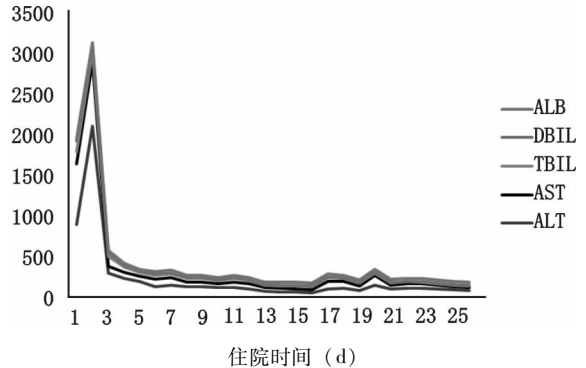


图 3 住院期间肝功能指标变化情况

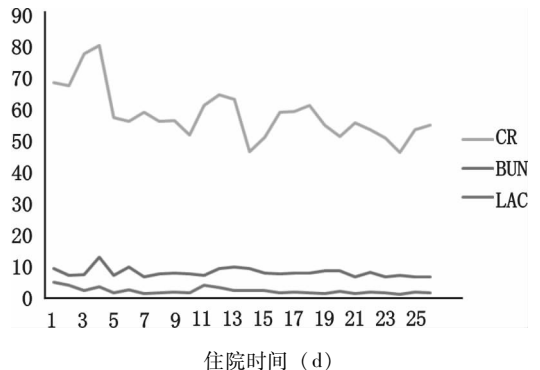


图 4 住院期间血生化指标变化情况

2 毒蘑菇种类鉴定与毒素测定

中毒现场采集的毒蘑菇经形态和分子生物学 ITS 序列鉴定,确定为裂皮鹅膏(*amanita rimosa* P. Zhang & Zhu L. Yang)。分子生物学鉴定:通过子实体 DNA 提取、PCR 扩增获得 ITS 序列,并与 GenBank 中的 ITS 序列进行 blast 比对,其序列与 GenBank 中的裂皮鹅膏(*amanita rimosa*)的 ITS 序列最大相似率 $\geq 99\%$,说明该种类为裂皮鹅膏(*amanita rimosa*)。该种在 GenBank 中的序列登录号为 KU518317。

子实体中鹅膏毒肽的检测分析:利用高效液相色谱分析了裂皮鹅膏子实体中的 α -鹅膏毒肽(α -amanitin)和 β -鹅膏毒肽(β -amanitin),结果表明:采集于江苏无锡的裂皮鹅膏子实体中的 α -鹅膏毒肽含量达到 $(9.70 \pm 0.24) \text{ mg/g}$ 干子实体, β -鹅膏毒肽含量达到 $(4.71 \pm 0.12) \text{ mg/g}$ 干子实体。

3 讨论

我国的毒蘑菇种类繁多,从外观上难以鉴别,误食后易引起中毒,部分种病死率高。毒蘑菇中毒临床表现多样,大体上分为七种类型:急性肝损害型、急性肾衰竭型、胃肠炎型、神经精神型、溶血型、横纹肌溶解型以及光敏性皮炎^[1],其中以急性肝损害型最为严重,易导致多脏器功能衰竭,病死率高达 50%~90%。急性肝损害型主要是由含有鹅膏毒肽的鹅膏菌所引起,其中 α -鹅膏毒肽(α -amanitin)是引起中毒的主要毒素^[2]。鹅膏毒肽能抑制真核生物的 RNA 聚合酶 II 的活性,导致 mRNA 转录、蛋白质合成受阻,最终导致细胞坏死^[3-5]。在我国,导致中毒死亡的剧毒鹅膏种类主要有灰花纹鹅膏菌(*A. fuliginea*)、致命鹅膏菌(*A. exitialis*)、淡红鹅膏(*A. pallidorosea*)等^[1]。裂皮鹅膏(*A. rimosa*)是我国 2010 年报道新种^[6]。本例患者及其家属所食用的即为裂皮鹅膏,属于急性肝损害型,食用后具有明显的 6~8 h 潜伏期,之后出现腹痛、腹泻的胃肠道症状,肝功能明显受损,进展至肝功能衰竭,并出现了多脏器功能的衰竭(肝、肾、凝血、心脏、神经、消化道、水电解质)。全家共有 7 人食用,食用后均出现腹泻、腹痛症状,其中有 4 人因食用量大、救治不及时而丧生,另两人食用量少在外院得到救治。

目前国际上没有证明完全有效的解毒剂,对于中毒患者的救治多是对症支持治疗。近年来应用血液净化技术治疗重症急性中毒,特别是缺乏特效解毒药物的毒物中毒效果明确,能显著改善预后,降低致残、致死率。血液净化技术也已经广泛应用于由蘑菇中毒引起的急性肝损害的临床治疗中^[7,9]。

双重血浆分子吸附系统(DPMAS)是采用中性大孔树脂(HA330-II)和离子交换树脂(BS330)两种吸附剂联合应用,增加体内各种毒素的清除能力,迅速改善黄疸症状的同时增强对炎性介质等有害物质的清除,提高救治成功率,改善患者预后。中性大孔树脂为相对广谱性吸附剂,具有大孔结构和极大表面积,依靠范德华作用力及骨架分子筛作用吸附中大分子毒素;离子交换树脂为针对胆红素的特异性吸附剂,依靠静电作用力及亲脂结合性特异性吸附胆红素、胆汁酸。毒蕈毒素多为中分子物质,早期行 DPMAS 可降低血液中毒素的含量,减轻其对靶器官的进一步损害,同时可特异性吸附胆红素、胆汁酸,为肝细胞的修复及再生创造环境。血浆置换(PE)能直接清除体内与血浆蛋白结合的毒素,减轻毒素对靶器官的损害,同时清除肝细胞损害时产生的大量蛋白结合率高的内源性毒素和炎症因子,并且可以补充血浆蛋白、凝血因子、调素等生物活性物质,有利于肝脏功能的恢复,早期行 PE 可取得较好的疗效并缩短病程。连续性静-静脉血液滤过(CVVH)是在连续动脉-静脉血液滤过原理的基础上借助单针双腔管建立单静脉通道,外加血泵驱动血液维持一定的血流量而建立起来的一种持续性血液滤过疗法,清除过多的水分,又能清除一定的氮质代谢产物,保持机体内环

境的稳定。

谢红和林淑华^[7]曾报道 HP 串联血液透析治疗可使血中 ALT、血氨、胆红素均明显下降,与单纯血液透析相比差异有统计学意义。贾乐文等^[8]亦报道急性毒蕈中毒患者单独行血液透析或 HP 病死率高达 60% 以上,而血液透析联合 HP 治疗 2 个以上脏器功能衰竭患者病死率明显下降。本例患者食用剂量大,迅速出现了多脏器功能的衰竭,采用 DPMAS 联合血浆置换、CVVH 治疗的方案,来达到清除毒物、促进炎性介质、肝毒性产物的排除等,经过多次的联合治疗,患者肝功能逐步好转,肾功能、凝血机制等恢复正常,呼吸循环稳定,病情好转出院。

参考文献

- [1] Chen ZH, Zhang P, Zhang ZZ. Investigation and analysis of 102 mushroom poisoning cases in southern China from 1994 to 2012 [J]. Fungal Divers, 2014, 64: 123-131. DOI: 10.1007/s13225-013-0260-7
- [2] Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I [J]. Emerg Med, 2005, 28 (1): 53-62.
- [3] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—an overview [J]. Toxicol, 2003, 42: 339-349.
- [4] Nguyen VT, Giannoni F, Dubois MF, et al. In vivo degradation of RNA polymerase II largest subunit triggered by alpha-amanitin [J]. Nucl Acid Res, 1996, 24 (15): 2924-2929.
- [5] Brueckner F, Cramer P. Structural basis of transcription inhibition by alpha-amanitin and implications for RNA polymerase II translocation [J]. Nat Struct & Mol Biol, 2008, 15 (8): 811-818. DOI: 10.1038/nsmb.1458.
- [6] Zhang P, Chen ZH, Xiao B, et al. Lethal amanitas of East Asia characterized by morphological and molecular data [J]. Fungal Divers, 2010, 42: 119-133. DOI: 10.1007/s13225-010-0018-4.
- [7] 谢红, 林淑华. 血液灌流串联透析治疗肝肾功能不全的临床应用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5 (10): 604-605.
Xie H, Lin SH. Clinical application of hemodialysis in the treatment of liver and renal insufficiency [J]. Chin Integ Tradit and West Neph, 2004, 5 (10): 604-605.
- [8] 贾乐文, 杭宏东, 秦凤琦, 等. 血液透析和血液灌流治疗急性毒蕈中毒并发多脏器衰竭疗效分析 [J]. 中国血液净化, 2005, 4 (2): 104-105.
Jia LW, Hang HD, Qin FQ, et al. Analysis of hemodialysis and hemoperfusion in treatment of acute poisoning complicated with multiple organ failure [J]. Chin J Blood Purif, 2005, 4 (2): 104-105.
- [9] 杨江英, 吴邦富, 江朝强, 等. 传统血液净化、血浆置换及 MARS 人工肝救治肝损害型白毒伞类毒蘑菇中毒 [J]. 中国血液净化, 2003, 2 (7): 395-398.
Yang JY, Wu BF, Jiang CQ, et al. Traditional blood purification, plasma exchange and MARS artificial liver for the treatment of liver injury caused by Amanita mushroom poisoning [J]. Chin J Blood Purif, 2003, 2 (7): 395-398.

(收稿日期: 2016-04-20)

(本文编辑: 何小军)