

• 临床病例 •

经开腹胆囊造瘘引流成功救治致命鹅膏中毒致肝衰竭 1 例

布冰 杨超 马秀英 夏宜兰 张永丽 王暕 耿嘉蔚 王峻峰

云南省第一人民医院感染性疾病及肝病科,昆明 650034

通信作者:耿嘉蔚;Email:617545329@qq.com

【摘要】 致命鹅膏中毒引起的肝衰竭致死率高,国内尚无有效解毒药物。2020年7月30日云南省第一人民医院感染性疾病及肝病科收治1例67岁女性致命鹅膏中毒致肝衰竭患者。患者因“进食鹅膏蕈350~400g后腹痛、呕吐、腹泻2d伴乏力1d”于急诊科就诊。查体无异常;实验室指标显示丙氨酸转氨酶(ALT)4798 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)10030 U/L,活化部分凝血活酶时间(APTT)57.5 s,凝血酶原时间(PT)72.1 s,国际标准化比值(INR)8.66,凝血酶原活动度(PA)10%。结合患者病史、临床表现及实验室结果诊断为鹅膏毒肽类蕈中毒、急性肝衰竭。依据鹅膏毒肽中毒机制为肠肝循环,拟行内镜下逆行胰胆管造影及超声引导下胆囊穿刺术引流胆汁排出毒素,以中断毒素的肠肝循环,但尝试两种方法后均失败,故行开腹胆囊造瘘术。由于患者凝血功能极差,故先给予人工肝血浆置换,改善凝血功能后再行开腹胆囊造瘘术,最终成功引流胆汁。经过综合内科治疗19d后患者痊愈出院,随访1年未发现后遗症。对于该类患者需早期识别病情,针对毒素的特点及毒理机制尽早阻断毒素的肠肝循环,可能是抢救含鹅膏毒肽类蕈中毒致肝衰竭患者的关键,同时需结合积极补液、血液净化等综合治疗进一步提高存活率。

【关键词】 蕈中毒; 肝衰竭; 肠肝循环; 开腹胆囊造瘘引流

基金项目: 云南省创新团队培育项目(202005AE160010); 云南省“万人计划”名医人才专项(YNWR-MY-2019-072)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220304-00210

A case of liver failure caused by fatal amanita poisoning was successfully treated by open cholecystostomy drainage

Bu Bing, Yang Chao, Ma Xiuying, Xia Yilan, Zhang Yongli, Wang Jian, Geng Jiawei, Wang Junfeng

Department of Infectious Diseases and Liver Diseases, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650034, Yunnan, China

Corresponding author: Geng Jiawei, Email: 617545329@qq.com

【Abstract】 The fatality rate of liver failure caused by fatal amanita poisoning is high, and there are no effective antidote drugs in China. On July 30, 2020, the department of infectious diseases and liver diseases of the First People's Hospital of Yunnan Province admitted a 67-year-old female patient with liver failure caused by fatal amanita poisoning. The patient went to the emergency department for treatment due to abdominal pain, vomiting and diarrhea after eating 350-400 g of amanita mushroom for 2 days, accompanied by fatigue for 1 day. There was no abnormality in physical examination. Laboratory indexes: alanine aminotransferase (ALT) 4798 U/L, aspartate aminotransferase (AST) 10030 U/L, activated partial thromboplastin time (APTT) 57.5 s, prothrombin time (PT) 72.1 s, international normalized ratio (INR) 8.66, prothrombin activity (PA) 10%. Based on the patient's medical history, clinical manifestations and laboratory data, the diagnosis was amanita peptide mushroom poisoning and acute liver failure. According to the mechanism of amanita toxin poisoning as enterohepatic circulation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography and ultrasound-guided gallbladder puncture and drainage for drainage of bile to discharge toxins were performed to interrupt the enterohepatic circulation of toxins. However, both methods failed, so open cholecystostomy was performed. Because the patient's coagulation function was very poor, artificial hepatic plasma exchange was given to improve coagulation function before open cholecystostomy, and eventually bile was drained successfully. After a total of 19 days of comprehensive medical treatment, the patient was cured and discharged from the hospital, and no sequelae was found after 1 year of follow-up. For such patients, early identification of the disease is required, and blocking the enterohepatic circulation of toxins as soon as possible according to the characteristics and toxicological mechanism of toxins may be the key treatment for rescuing patients with liver failure poisoned by amanita toxin, and it is necessary to combine comprehensive treatments such as active fluid replacement and blood purification to further improve the survival rate.

【Key words】 Mushroom poisoning; Hepatic failure; Enterohepatic circulation; Open cholecystostomy drainage

Fund program: Yunnan Provincial Innovation Team Cultivation Project (202005AE160010); Yunnan Provincial "Ten thousand People Plan" Special Medical Talents (YNWR-MY-2019-072)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220304-00210

误食含有鹅膏毒肽的毒蕈常导致急性肝衰竭,从而危及生命^[1]。我国2010至2020年共报告10 036起毒蕈中毒事件,中毒患者38 676例,788例患者死亡,而含鹅膏毒肽的毒蕈中毒死亡人数占毒蕈中毒总死亡人数的90%以上^[2]。鹅膏毒肽导致肝功能受损的主要机制是特异性抑制RNA聚合酶II,并导致线粒体功能障碍、细胞凋亡、氧化应激等^[3]。目前国内针对致死剂量致命鹅膏中毒尚无有效治疗措施^[4]。云南省第一人民医院感染性疾病及肝病科依据毒肽中毒的毒理机制,采用以中断肠肝循环为关键的综合治疗方法,成功治愈1例食用致死量致命鹅膏中毒致肝衰竭的患者,现将病例诊疗经过报告如下。

1 病例资料

患者女性,67岁,因“进食毒蕈后腹痛、呕吐、腹泻2 d伴乏力1 d”于2020年7月30日入院。该患者于7月27日10:30进食自行采摘的鹅膏蕈350~400 g,12 h后出现上腹部持续性绞痛,伴呕吐及腹泻(呕吐5~6次,呕吐物为黄色水样物,无呕血及咖啡渣样物;腹泻每日6~7次,初为淡红色水样便,之后为黑色水样便)。7月29日患者呕吐、腹泻症状已明显改善,但仍自觉纳差、乏力、厌油,无发热及畏寒、寒颤,无咳嗽及咳痰,无幻觉等意识障碍,到本院急诊科就诊;当日03:30(进食鹅膏蕈41 h)查肝功能示:天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)485 U/L,丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)364 U/L,总胆红素(total bilirubin, TBil)37.6 $\mu\text{mol/L}$ 。7月30日11:15(进食鹅膏蕈72 h)复查肝功能示:AST升至10 030 U/L,ALT升至4 798 U/L, TBil升至70.6 $\mu\text{mol/L}$,直接胆红素(direct bilirubin, DBil)44.2 $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)26.4 $\mu\text{mol/L}$;凝血功能示:活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)56.4 s,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)61.9 s,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)7.14,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PA)12%。提示肝损害呈进行性加重。为进一步诊治,以“蕈类中毒”于当日14:10收入感染性疾病及肝病科。

自发病以来,患者精神、饮食、睡眠差,大便如上述,尿量少(每日约800 mL),体质量无明显下降;既往无吸烟及饮酒史;否认肝炎及其他传染病史。入院查体:体温38.0 $^{\circ}\text{C}$,脉搏78次/min,血压120/65 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa),呼吸频率18次/min;一般情况欠佳,意识清楚,对答切题,定向力、计算力正常,全身浅表淋巴结未触及肿大,全身皮肤轻度黄染,无肝掌及蜘蛛痣,未见瘀斑及出血点;双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音;心率78次/min,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音;腹平软,上腹正中压痛,无反跳痛及肌紧张,肝脾未触及肿大,墨菲征阴性,移动性浊音阴性,肝区无叩痛,肠鸣音正常;双下肢无浮肿。结合患者病史、体征及实验室资料,入院初步诊断为鹅膏肽类蕈中毒、急性肝衰竭。

完善检查以进一步明确病因。病毒性肝炎抗体全套阴性,EB病毒-DNA及巨细胞病毒-DNA阴性,铜蓝蛋白、葡萄

糖-6-磷酸脱氢酶正常,自身免疫性肝炎抗体谱正常,排除其他原因所致肝衰竭。7月30日19:30(进食毒蕈80 h)查腹部B超示:肝脏体积增大,实质回声增粗稍强尚匀,深部衰减,多考虑肝损伤并中度脂变;门静脉主干内径偏宽;胆囊壁增厚水肿;肝周少量积液。血常规示:白细胞计数(white blood cell count, WBC)5.37 $\times 10^9/\text{L}$,红细胞计数(red blood cell count, RBC)3.11 $\times 10^{12}/\text{L}$,血红蛋白(hemoglobin, Hb)99 g/L,血小板计数(platelet count, PLT)80 $\times 10^9/\text{L}$;凝血功能示:APTT 57.5 s, PT 72.1 s, INR 8.66,凝血酶时间(thrombin time, TT)22.8 s,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)1.78 g/L,纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)21.0 mg/L, D-二聚体9.85 mg/L,抗凝血酶III(antithrombin III, AT III)53.9%, PA 10%;血生化示:AST>9 130 U/L, ALT 5 935 U/L,胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)5 285 U/L, TBil 82.0 $\mu\text{mol/L}$, DBil 52.0 $\mu\text{mol/L}$, IBil 30.0 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白(albumin, Alb)31.6 g/L。根据我国2018版肝衰竭指南,患者极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状,ALT和AST大幅升高,黄疸进行性加重(85.5 $\mu\text{mol/L}$ \leq TBil < 171.0 $\mu\text{mol/L}$),且有出血倾向,可诊断为急性肝衰竭前期,肝衰竭原因为急性毒蕈中毒。患者家属返回家中,到患者采菌山林带回毒蕈样本,经过对比确认为致命鹅膏蕈。患者在进食鹅膏蕈后12 h出现呕吐、腹泻,2 d后上述症状缓解,出现“假愈期”,进食72 h后肝酶迅速升高,出现“内脏损害期”,符合含鹅膏毒肽蕈类中毒表现,确定患者中毒原因为进食致命鹅膏蕈。

结合本科既往救治致命鹅膏中毒患者的成功案例,考虑到鹅膏毒肽在体内存在特殊的毒理机制,即肠肝循环,故明确需及早中断毒素的肠肝循环。首先给予患者内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗,但置管失败;之后采取创伤相对较小的B超引导下胆囊穿刺引流术,穿刺置管再次失败,故决定行开腹胆囊造瘘术。考虑患者凝血功能极差,PLT降低,为减少术中出血风险,故术前行人工肝血浆置换,共置换血浆1 500 mL,改善凝血功能后于7月31日03:15(进食鹅膏蕈89 h)行开腹胆囊造瘘术。术中见腹腔内有积血400 mL,胆囊肿大,约10 cm \times 6 cm \times 4 cm,胆囊壁水肿、张力大,充分暴露胆囊,于胆囊底吊线,穿刺后见墨绿色胆汁流出,胆囊底部切开约1.0 cm,于胆囊腔内留置20号T管,荷包缝合T管。术中收集胆汁送至云南省疾病预防控制中心毒物研究部门鉴定。术后5 h复查肝功能示:AST 4 820 U/L, ALT 2 792 U/L, TBil 54 $\mu\text{mol/L}$, DBil 39.8 $\mu\text{mol/L}$, IBil 14.2 $\mu\text{mol/L}$;凝血功能示:APTT 59.3 s, PT 30.7 s, INR 2.94, TT 27.3 s, FIB 1.26 g/L, PA 27%,提示患者各项指标迅速好转。

8月6日云南省疾病预防控制中心毒物研究部门鉴定回报送检样本中含有 α 毒伞肽、 β 毒伞肽、 γ 毒伞肽、羧基二羟鬼笔毒肽。7月31日至8月2日连续3 d每日留取胆汁、血液、尿液送检云南省疾病预防控制中心毒物研究部门鉴定,在上述标本中均检出 α 毒伞肽和 β 毒伞肽。结合患者病史、临床表现、实验室检查、毒蕈样本检测结果,综合诊断

为急性肝衰竭(早期,鹅膏蕈中毒),给予继续引流胆汁、保肝、积极补液、血液净化、导泻等综合治疗。行T管引流术10d后(8月10日),患者胆汁颜色由墨绿色逐渐转为深黄色,颜色清亮,再次复查肝功能示:AST 25 U/L, ALT 33 U/L, TBil 85.7 $\mu\text{mol/L}$, DBil 62.1 $\mu\text{mol/L}$, IBil 23.6 $\mu\text{mol/L}$;凝血功能示:APTT 37.1 s, PT 14.9 s, INR 1.18, TT 18.6 s, PA 77%。经过19d综合治疗,患者最终于8月19日带T管出院;出院3个月后返院拔管,病程中无胆瘘、出血、腹痛等并发症。随访1年,患者痊愈,未发现后遗症。

2 讨论

鹅膏蕈中毒是影响公众健康较为突出的公共卫生问题之一。早识别、早诊断、早治疗是降低鹅膏蕈中毒患者病死率的关键。鹅膏蕈类化学性质稳定,易溶于水、甲醇、乙醇、液氨、吡啶等,耐高温、低温、日晒,进食后不会被胃酸和酶降解,含鹅膏蕈类的毒蕈经冷冻、干制及煎炒煮炖等加工都不能消除其毒性,并且到目前为止,对重症患者尚无确切有效的治疗方法,也无特效的解毒剂^[5]。目前针对鹅膏蕈中毒的治疗主要依据发病机制、毒肽代谢规律和已有研究结果,结合患者病情采取相应医学干预^[6]。

鹅膏蕈毒肽可经人体胃肠道吸收进入血液,未被吸收的鹅膏蕈毒肽则通过粪便排泄。鹅膏蕈毒肽分布容积低(0.3 L/kg),蛋白结合率极低^[7],在体内不发生代谢转化,可迅速从血浆中消失。有研究表明,3只比格犬在摄入60 mg/kg 鹅膏蕈毒肽后24~72 h死亡;在胆道引流术后第8天给予比格犬喂食白毒伞粉20 mg/kg或60 mg/kg,在摄入相同剂量鹅膏蕈的情况下,行胆道引流术的比格犬较未行胆道引流术的比格犬表现出更轻微的毒性迹象^[8]。由此可见,胆汁引流在治疗鹅膏蕈中毒中发挥了重要作用。在相同的暴露剂量下,行胆道引流术的比格犬内暴露量(即从环境中摄入体内的某种因子实际上被机体吸收的量)明显低于未行胆道引流术的比格犬^[9],说明胆汁对鹅膏蕈毒肽的肠道吸收有促进作用;该研究还表明,胆道引流可使肠内鹅膏蕈毒肽吸收减少70%以上。动物实验结果显示,口服染毒后鹅膏蕈毒肽经胆汁排泄比例约为20%,而胆汁引流可以明显减少对肠道鹅膏蕈毒肽的吸收^[8]。Hawkins等^[10]报道了2例接受经内镜行鼻胆管引流术的患者,Zuliani等^[11]报道了3例进行胆囊穿刺引流术的患者,这5例鹅膏蕈毒肽中毒致肝衰竭患者最终均恢复健康,无需肝移植。梁晓丽等^[12]通过分析发现,INR可以用于鹅膏蕈中毒患者不良预后的评判,INR越高,患者死亡风险越大;本例患者INR最高达8.66,但通过开腹胆囊造瘘术引流胆汁后,最终仍得到成功救治。综合上述可见,中断肠肝循环可治愈含鹅膏蕈毒肽类蕈中毒患者。

本科曾在2017年经胆囊穿刺引流术成功救治1例服用致死量致命鹅膏中毒致肝衰竭患者,经监测仅能在患者进食毒蕈5d内于胆汁内检测到 α 毒伞肽和 β 毒伞肽^[13],故早期穿刺引流胆汁对于病情进展迅速、病情危重的患者更有利。我们尝试尽早采取机械中断肠肝循环的方法,但本例患者ERCP置管失败,且操作时需要切开十二指肠乳头,有可能

形成胆汁反流导致胰腺炎等远期并发症,并且毒胆汁浓稠可能造成引流不畅;超声引导下经皮胆囊穿刺引流术也是较好的选择,但其对胆囊充盈度要求较高,有穿刺失败、出血等风险。本例患者在尝试前两种方法失败后,拟行开腹胆囊造瘘术,术前患者凝血功能极差(PT 72.1 s, INR 8.66, PA 10%),手术面临较大挑战。与家属充分沟通病情、医务人员充分准备后,给予患者人工肝血浆置换,补充凝血因子改善凝血功能后,再行开腹胆囊造瘘术,最终成功引流出胆汁,术后患者各项指标迅速好转。

综上所述,致命鹅膏的致死量为0.1 mg/kg,本例患者食用鹅膏毒肽的量是致死量的7~8倍,本科采用机械方式中断毒肽的肠肝循环,再辅以积极补液、对症支持等治疗,患者住院19d后好转出院,最终痊愈。对于含鹅膏毒肽类蕈中毒致肝衰竭患者的诊治,需早期识别病情,并针对毒肽的特点及毒理机制进行救治。尽早阻断毒肽的肠肝循环可能是抢救含鹅膏毒肽类蕈中毒致肝衰竭患者的关键,同时需结合积极补液、血液净化等综合治疗进一步提高存活率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jaeger A, Jehl F, Flesch F, et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993, 31 (1): 63-80. DOI: 10.3109/15563659309000374.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.06.008.
- [3] 黄山,王建红,黄家明,等.鹅膏菌中毒导致急性肝损伤的机制及治疗研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (5): 629-632. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.05.027.
- [4] 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/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4 (3): 574-575, 579. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.03.133.
- [5] Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal [J]. *Semin Dial*, 2006, 19 (5): 358-362. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2006.00187_1.x.
- [6] Poucheret P, Fons F, Doré JC, et al. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis [J]. *Toxicol*, 2010, 55 (7): 1338-1345. DOI: 10.1016/j.toxicol.2010.02.005.
- [7] Fiume L, Sperti S, Montanaro L, et al. Amanitins do not bind to serum albumin [J]. *Lancet*, 1977, 1 (8021): 1111. DOI: 10.1016/s0140-6736(77)92372-8.
- [8] Sun J, Zhang YT, Niu YM, et al. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of amanita exitialis in beagles [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10 (6): 215. DOI: 10.3390/toxins10060215.
- [9] Sun J, Niu YM, Zhang YT, et al. Toxicity and toxicokinetics of amanita exitialis in beagle dogs [J]. *Toxicol*, 2018, 143: 59-67. DOI: 10.1016/j.toxicol.2018.01.008.
- [10] Hawkins MT, Paez M, Goldberg ME, et al. Su1606 use of intravenous silibinin and nasobiliary drainage as treatment for mushroom toxicity [J]. *Gastroenterol*, 2012, 142 (5): S976. DOI: 10.1016/S0016-5085(12)63785-8.
- [11] Zuliani AM, Kabar I, Mitchell T, et al. Acute liver failure after ingestion of death cap mushrooms [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016, 141 (13): 940-942. DOI: 10.1055/s-0042-103987.
- [12] 梁晓丽,刘善收,王冰玥,等.鹅膏菌中毒患者临床指标和肝衰竭预后相关评分与预后的关联分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (11): 1178-1182. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220426-00420.
- [13] 马秀英,王俊峰,罗金波,等.经胆囊穿刺引流成功救治致命鹅膏中毒致肝衰竭患者1例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28 (12): 1052-1054. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200515-00246.

(收稿日期:2022-03-04)