

构建救治白毒伞急性中毒临床路径的初步探讨

梁伟波 盛慧球 陈嘉斌 覃小兰

510370 广东广州, 广东省广州中医药大学第二临床医学院芳村医院急诊科 (梁伟波、覃小兰); 200025 上海, 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科 (盛慧球); 510300 广东广州, 广东省职业病防治院广东中毒急救中心 (陈嘉斌)

通讯作者: 梁伟波, Email: liangweibo126@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.025

【摘要】 目的 初步探讨白毒伞急性中毒的临床路径。**方法** 回顾性总结 1 起家庭白毒伞急性中毒案例的救治经验,并参考相关文献,分析总结白毒伞中毒的方式,观察白毒伞中毒患者的临床结局。**结果** 初步构建出救治白毒伞急性中毒的临床路径为:①启动绿色通道,稳定生命体征,初步判定中毒程度,包括严密监测生命体征,保持呼吸道通畅,维持有效通气,完善血常规、急诊生化、肝功能、心肌酶、凝血功能、血气分析、血乳酸、心电图、胸部 X 线等各项检查,采用中毒严重程度评分 (PSS)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等动态评估病情变化,尽量留取毒蕈的生、熟样本,或呕吐物、粪便等送权威机构行毒物分析;②多途径排毒,动态评估,综合救治;③对症处理;④积极防治并发症。治疗后死亡 1 例,痊愈出院 2 例。出院后 7 d 复查肝肾功能、凝血功能正常。**结论** 采用多种路径综合治疗可提高白毒伞中毒的救治成功率。

【关键词】 白毒伞; 毒蕈中毒; 临床路径

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (C2013005)

Preliminary discussion on establishing clinical pathway for treatment and salvage of acute amanita verna toxicity Liang Weibo, Sheng Huiqiu, Chen Jiabin, Qin Xiaolan

Department of Emergency, Fangcun Hospital, the Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510370, Guangdong, China (Liang WB, Qin XL); Department of Emergency, the Affiliated Ruijin Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China (Sheng HQ); Guangdong Intoxication First-Aid Center, Guangdong Provincial Occupational Disease Prevention and Treatment Institute, Guangzhou 510300, Guangdong, China (Chen JB)

Corresponding author: Liang Weibo, Email: liangweibo126@126.com

白毒伞,又名致命鹅膏菌,属于鹅膏科鹅膏菌属毒蕈,其毒素含量高,仅单个子实体即可致死,常被称为毒蘑菇,也可以称为毒物,是指在一定条件下能够影响机体代谢过程,从而引起其暂时或永久的器质性或功能性异常状态的外来物质^[1]。据报道,南方地区发生毒蘑菇中毒事件中约 85% 是由白毒伞引起的,因其毒性强,中毒后病情恶化快,常引起多器官功能损害,病死率高达 80% 以上^[2-3]。目前白毒伞中毒尚无特效解毒剂,病死率居高不下,各地治疗方案大多处于探索阶段,尚未建立规范的临床路径。笔者在上海瑞金医院急诊重症加强治疗病房 (EICU) 进修期间参与了 1 起共 3 例白毒伞急性中毒患者的救治,现总结其救治经验,并回顾相关文献,初步探讨救治白毒伞急性中毒的临床路径。

1 临床资料

1.1 病史资料: 2016 年 6 月 18 日 12:00, 例 1 患者女性 (年龄 59 岁) 和例 2 患者丈夫 (年龄 64 岁) 及例 3 患者女婿 (年龄 28 岁) 在家中进食自行采摘的野蘑菇约 100 g, 例 1 进食蘑菇最多, 例 2 次之, 例 3 未进食蘑菇, 仅进食与蘑菇同炒的青菜。当天 23:00, 例 1 和例 2 开始出现腹痛, 部位以剑突下及脐周为主, 呈剧烈持续性绞痛, 伴剧烈呕吐、腹泻, 呕吐水样胃内容物, 解黄色水样便, 量约 1 500 mL。6 月 19 日凌晨 03:00 至浙江义乌当地医院就诊, 予以解痉止痛及止泻等对症治疗, 症状无好转, 考虑毒蘑菇中毒, 于 6 月 20 日

转入上海瑞金医院急诊科, 转入时患者肝功能损害、凝血功能障碍进行性加重, 结合患者所食野蘑菇的照片经广东中毒急救中心专家初步鉴定为白毒伞, 诊断考虑: 白毒伞急性中毒, 立即给予血液灌流 (HP) 清除毒物, 并收入 EICU 进一步治疗。例 3 一直无腹痛、呕吐、腹泻等不适, 但实验室检查提示肝功能损害, 遂一并收入 EICU 住院治疗。

1.2 3 例白毒伞中毒患者肝功能和血氨 (NH₃) 峰值情况 (表 1): 根据瑞金医院实验室肝功能和 NH₃ 检查正常值参考范围 [丙氨酸转氨酶 (ALT) 为 10~64 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 为 8~40 U/L; 总胆红素 (TBil) 为 4.7~24 μmol/L; 直接胆红素 (DBil) 为 0~6.8 μmol/L; NH₃ 为 9~33 μmol/L], 3 例白毒伞中毒患者的肝功能和 NH₃ 峰值均明显高于正常参考值范围, 说明存在明显的肝功能损害。

表 1 3 例白毒伞中毒患者肝功能和 NH₃ 峰值情况

例序	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil (μmol/L)	DBil (μmol/L)	NH ₃ (μmol/L)
例 1	6 693	6 138	95.9	56.2	87.3
例 2	1 628	1 281	27.7	7.8	86.9
例 3	94	50	24.8	2.9	45.4

1.3 3 例白毒伞中毒患者凝血功能和血小板异常峰值情况 (表 2): 根据瑞金医院实验室检查凝血功能和血小板各指标正常值参考范围 [活化部分凝血活酶时间 (APTT) 为

27.2~41.0 s, 血浆凝血酶原时间(PT)为 10.0~16.0 s, 凝血酶时间(TT)为 14.0~21.0 s, 血浆纤维蛋白原(Fib)为 1.8~3.5 g/L, 血小板计数(PLT)为 85~303×10⁹/L, 例1和例2患者有明显凝血功能异常, 例3也存在不同程度的凝血功能障碍。

表2 3例白毒伞中毒患者的凝血功能和血小板异常峰值情况

例序	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	Fib(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)
例1	180.0	102.5	43.2	0.6	11.0
例2	88.1	18.4	60.0	1.2	26.0
例3	46.7	13.9	36.2	1.9	101.0

1.4 3例白毒伞中毒患者的器官功能损害情况(表3): 例1患者有严重的器官功能损害, 例2器官损害涉及肝脏和心脏, 有明显凝血、循环、造血系统损害, 例3仅有一定肝脏和凝血系统损害, 其他无明显变化。

表3 3例白毒伞中毒患者的器官功能损害情况

例序	肝	肾	心	肺	脑	胃肠出血	凝血系统	循环系统	造血系统
例1	有	有	有	有	有	有	有	有	有
例2	有	无	有	无	无	无	有	有	有
例3	有	无	无	无	无	无	有	无	无

1.5 治疗措施: ① 血液净化: 尽早进行血液净化治疗。例1患者行2次HP及1次血液滤过(HF); 例2患者行4次HP; 例3患者行2次HP; ② 解毒: 静脉滴注(静滴)二巯丙磺酸钠, 每次250 mg, 疗程为7 d; 例1和例2患者首日q6 h, 次日q8 h, 第3日q12 h, 之后qd; 例3症状轻, qd; ③ 抗炎: 静滴乌司他丁、大剂量维生素C等; ④ 糖皮质激素: 使用甲泼尼龙冲击治疗, 逐渐减量; ⑤ 保肝降酶: 使用谷胱甘肽、促肝细胞生长因子等保肝, 异甘草酸镁等降酶, 门冬氨酸鸟氨酸等降血氨; 紫灵芝煎汤解毒保肝; ⑥ 改善凝血功能: 酌情输注血浆、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原改善凝血功能, 皮下注射重组人白细胞介素-11(巨和粒)提升血小板; ⑦ 预防应激性溃疡: 使用质子泵抑制剂抑酸护胃; ⑧ 纠正内环境紊乱, 积极防治并发症: 例1患者出现休克, 予以积极扩容, 使用血管活性药物; 出现呼吸衰竭(呼衰)给予气管插管接呼吸机辅助通气。

1.6 临床结局: 例1患者因病情迅速恶化, 出现急性肝衰竭、肝性脑病、呼衰、消化道大出血、休克、肝肾综合征等, 中毒5 d后抢救无效死亡。例2、例3患者治疗后各器官功能恢复正常, 分别于住院16 d、6 d后痊愈出院。出院后7 d复查肝、肾功能和凝血功能正常。

2 救治白毒伞急性中毒临床路径初探

2.1 启动绿色通道, 稳定生命体征, 初步判定中毒程度

2.1.1 严密监测生命体征: 如意识、体温、呼吸、心率、血压、血氧饱和度、中心静脉压、尿量等, 至少2 h记录1次; 注意观察大小便情况; 若呼吸、心搏骤停, 立即心肺复苏(CPR)。

2.1.2 保持呼吸道通畅, 维持有效通气: 重度中毒者尽早气管插管接呼吸机辅助通气。

2.1.3 完善各项检查: 如血常规、急诊生化、肝功能、心肌

酶、凝血功能、血气分析、血乳酸、心电图、胸部X线等。

2.1.4 病情评估: 采用中毒严重程度评分(PSS)、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分等动态评估病情变化, 分值越高, 病情越严重, 预后越差。

2.1.5 毒素鉴定: 尽量留取剩余毒蕈的生、熟样本, 或呕吐物、粪便等送权威机构行毒物分析, 尽可能行血液鹅膏菌毒素分离。

2.2 多途径排毒, 动态评估, 综合救治

2.2.1 减少毒素吸收: 清醒者可催吐; 尽早用生理盐水或温开水反复、彻底洗胃, 洗胃后可口服或鼻饲活性炭; 无腹泻者可给予硫酸钠或乳果糖导泻。

2.2.2 促进毒素排泄: 建立多条尽可能大的静脉通道, 最好留置中心静脉, 大剂量补液, 血流动力学稳定可使用呋塞米、甘露醇利尿, 加速毒素从肾脏排泄, 注意心功能情况。

2.2.3 多途径解毒, 减轻毒素反应: ① 血液净化: 重症患者尽早行血浆置换或HP清除毒物, 有指征立即行血液净化治疗, 切勿错过最佳治疗时机; ② 解毒: 二巯丙磺酸钠, 每次5 mg/kg, 重症q6 h~q12 h, 逐日减量至qd, 轻症qd, 疗程为7 d; ③ 抗炎: 静滴乌司他丁(轻症300 kU, 重症900 kU, 每日1次)、大剂量维生素C(轻症2~3 g, 重症5~10 g, 每日1次); ④ 糖皮质激素: 中短效糖皮质激素冲击治疗3 d后减为常规剂量, 疗程约为7 d; ⑤ 保肝降酶: 予以谷胱甘肽、促肝细胞生长因子、水飞蓟素等保肝, 异甘草酸镁等降酶, 门冬氨酸鸟氨酸等降血氨; ⑥ 改善凝血功能: 可酌情输注血浆、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原等改善凝血功能; 若 $PLT \leq 50 \times 10^9/L$, 可皮下注射巨和粒升高血小板, 若 $PLT \leq 20 \times 10^9/L$, 可输注血小板; ⑦ 预防应激性溃疡。

2.2.4 动态评估水、电解质和酸碱平衡: 注意维持水、电解质和酸碱平衡, 动态评估, 及时处理。

2.3 对症处理: 惊厥者给予苯巴比妥、地西洋等镇静剂; 呕吐严重可肌注胃复安。

2.4 积极防治并发症: 如肝性脑病、急性上消化道大出血、休克、呼衰等。

3 讨论

目前我国共发现毒蕈190多种, 其中30余种可致命, 白毒伞是其中之一^[4]。白毒伞菌体幼时呈卵形, 后菌体盖展开成伞状, 色白, 无明显异常口感和气味, 常被居民误认为食用菌而误食中毒。由于对白毒伞的认识不足、误食后救治不及时且缺乏特效解毒药等原因, 白毒伞中毒病死率一直居高不下。通过对本案病例的救治经验总结, 笔者有如下体会。

3.1 减少误食, 健康宣教是关键: 一般来说, 毒蕈多颜色鲜艳, 有疣、斑、沟裂、蕈环、蕈托、生泡、流浆或外形怪异, 但某些毒蕈和无毒蕈的外观极其相似, 常难以区分, 易被误食, 这是毒蕈中毒的主要原因。其次, 采食毒性较小的蕈类, 但烹调方法不当也可造成中毒。此外, 民间流传识别毒蕈的方法未必正确, 如蘑菇与银器、大蒜同煮时变黑可证明有毒, 因为白毒伞和银器、大蒜同煮后并不会发生变色, 若据此来辨别是否有毒必将酿成大祸。

因此, 健康宣教尤为重要, 相关部门应充分利用各种新

闻媒体加强对毒蕈中毒的公益宣传力度,尤其是在野蘑菇盛产的夏秋季节,在公园、林间、山岗等重要地点的显眼位置安放禁止采摘野蘑菇的警告,并在宣传栏张贴毒蕈中毒的宣教海报,以提高市民鉴别力,告诫市民切勿随便采摘野蘑菇。若不慎误食毒蕈出现中毒,应立即采用各种手段催吐,同时尽快赶往正规医院就诊。

3.2 摄食越多,中毒越严重,预后越差:白毒伞属于鹅膏菌属毒蕈,主要含毒肽和毒伞肽。从鹅膏菌类中分离出的 3 类鹅膏多肽毒素中,鹅膏毒肽(毒伞肽)属慢性毒素,毒力较强,对人体起主要毒性作用,可导致肝、肾细胞坏死;鬼笔毒肽(毒肽)和毒伞素属于快作用毒素,毒力较弱^[5-6]。以上毒素能严重损害血管内皮细胞、肝、肾、中枢神经系统及其他内脏组织,引起多器官功能障碍综合征(MODS),最终导致患者死亡。研究表明,白毒伞所含毒素对人的致死剂量约为 0.1 mg/kg,进食湿重 50 g 的白毒伞(相当于干重 5 g),即可使一个体质量 70 kg 的人致死^[7]。从本组 3 例患者可以看出,白毒伞摄入量与中毒严重程度呈正相关,摄食量越多,中毒越严重,预后越差。

白毒伞中毒后对肝脏损害尤为严重,导致 ALT、AST 均显著升高,高峰界限均 >1 000 U/L, TBil 亦升高,本组例 1 患者 ALT、AST 峰值约在第 3 天出现,这与潘洁等^[8]的研究结果一致。若肝功能损害进一步加重,出现胆酶分离,提示预后不良。另有研究表明, TBil 升高与预后无相关性,而氨结合脱氧胆酸(GDCA)、甘氨酸结合鹅脱氧胆酸(GCDCA)、甘氨酸胆酸(GCA)及甘氨酸熊脱氧胆酸(GUDCA)等胆汁酸代谢产物均可以提示白毒伞中毒程度及预后^[2,9]。白毒伞中毒可导致凝血因子合成障碍,PT 延长,凝血酶原活动度(PTA)下降,因此,研究表明,PT 和 PTA 可预示患者的不同预后^[10],死亡病例常存在严重凝血功能障碍^[11]。本组死亡病例(例 1)也可佐证该结论。

3.3 及早洗胃,多途径解毒排毒:只要明确进食了毒蕈,不论有无中毒症状,宜尽早反复、彻底洗胃,不受 6 h 生理排空时间限制;同时用硫酸镁导泻,以排出尚未吸收的毒物^[12]。早期应用解毒、抗炎、抗氧化、护肝等药物对减轻中毒症状有重要作用。短期大剂量应用糖皮质激素可减轻毒物引起的溶血反应,但需注意可导致凝血功能恶化,警惕加重急性肝衰竭^[13]。

血液净化治疗是清除毒物的重要手段,据国内文献报道,血浆置换、HP、HF、血液透析(HD)等治疗毒蕈中毒有效^[5,14-15]。故一旦确诊,应及时行血液净化治疗。分子吸附再循环系统(MARS)作为一种外生物型人工肝,可清除大、中、小分子毒物与毒素,具有一定的应用前景^[16]。另有研究表明,骨髓间充质干细胞对白毒伞中毒所致急性肝衰竭有治疗作用,但目前仍处于动物研究阶段^[17]。

3.4 警惕假愈期,切勿掉以轻心:白毒伞急性中毒的临床症状常表现为潜伏期、肠胃炎期、假愈期、内脏损害期、精神症状期、恢复期^[18]。假愈期是毒蕈中毒早期胃肠道症状明显,2~3 d 后胃肠道症状缓解,这是由于鬼笔毒肽的作用消失,而鹅膏毒肽的作用尚未表现出来所致。故有学者认为假愈

期实为肝损伤、肝衰竭的开始^[13],务必提高警惕,切实动态评估病情变化,切勿随意降级治疗措施。

3.5 发挥中医药特色,提高救治成功率:文献记载常用的解毒中药有金银花、绿豆、甘草、生姜、灵芝等,但仍需现代毒理学研究进一步验证^[19]。灵芝是我国传统的名贵中药材,具有扶正固本、滋补强壮的功效,其多糖成分具有抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、降糖调脂等多种药理活性^[20]。研究表明,灵芝作为解毒中药,能减轻鹅膏毒蕈中毒的肝肾损害,且灵芝煎剂的疗效与灵芝胶囊相当,二者可互相替代^[21]。另一种中药提取物水飞蓟素对鹅膏毒蕈中毒肝脏有明显保护作用,目前已被应用于临床^[22]。

综上所述,白毒伞急性中毒目前尚无特效解毒药物,本研究初步探讨救治白毒伞急性中毒的临床路径,采用洗胃、血液净化、解毒、抗炎、护肝联合中医药应用等综合治疗,可提高救治成功率。

参考文献

- [1] 孟庆义,邱泽武,王立祥.突发中毒事件应急医学救援中国专家共识 2015 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(8): 625-629.
- [2] 邢文斌,吕申. 5 例白毒伞中毒的临床分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(1): 60-61.
- [3] Mcknight TA, Mcknight KB, Skeels MC. Amanitin and phallotoxin concentration in amanita bisporigera spores [J]. Mycologia, 2010, 102(4): 763-765.
- [4] 陈颢珠. 实用内科学 [M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 827-828.
- [5] 李婉媚,陈运超,李小强. 血浆置换在急性白毒伞中毒性脑病中的临床应用价值分析 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(32): 46-48.
- [6] 张黎光,李峻志,祁鹏,等. 毒蕈中毒及治疗方法研究进展 [J]. 中国食用菌, 2014, 33(5): 1-5.
- [7] 夏永庆,余成敏. 毒蕈中毒的研究现状 [J]. 中国基层医药, 2011, 18(22): 3140-3142.
- [8] 潘洁,刘薇薇,黄建伟,等. 白毒伞中毒致肝损伤的酶学与凝血指标变化规律及其对预后的影响 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(5): 566-569.
- [9] 邢文斌,尹沛源,吕申,等. 白毒伞致胆汁酸代谢产物的变化对预后的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2008, 24(6): 433-435.
- [10] 李佩霞,李志海,朱演葵. 白毒伞中毒死亡病例血液检验指标变化分析 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(7): 1156-1156, 1158.
- [11] 邢文斌,刘丽娜,吕申. 白毒伞中毒的生化指标特点 [J]. 中国微生物学杂志, 2010, 22(12): 1125-1126.
- [12] 孟庆义. 毒蕈中毒的临床诊断与治疗 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(8): 5-8.
- [13] 许雪梅. 白毒伞中毒致多器官衰竭 7 例临床分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 14(31): 378-379.
- [14] 田素华. 血液透析抢救治疗 12 例毒蕈中毒的临床观察 [J]. 四川医学, 2004, 25(5): 572-572.
- [15] 杨建伟. 血液灌流联合血液滤过治疗急性重症白毒伞中毒临床分析 [J]. 大理学院学报, 2008, 7(8): 30-32.
- [16] 孟梅,江朝强,刘薇薇,等. 白毒伞中毒几种血液净化疗效分析 [J]. 中国工业医学杂志, 2006, 19(2): 91-92.
- [17] 张美华,余卫,王巧瑜,等. 经不同输注途径骨髓间充质干细胞治疗鼠白毒伞中毒致急性肝衰竭的疗效比较 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(20): 284-286.
- [18] Kirchmair M, Carrilho P, Pfab R, et al. Amanita poisonings resulting in acute, reversible renal failure: new cases, new toxic Amanita mushrooms [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1380-1386.
- [19] 芦笛. 中国古籍中所载治疗毒菌中毒之方法 [J]. 食用菌, 2013, 35(1): 65-68.
- [20] 李晓冰,赵宏艳,郭栋. 灵芝多糖药理学研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(2): 332-335.
- [21] 李洁,肖官,肖桂林. 灵芝胶囊治疗鹅膏毒蕈中毒 69 例临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(5): 71-74.
- [22] 张紫萍,凌汉新,刘青,等. 水飞蓟素治疗急性鹅膏菌类毒素致肝损伤的实验研究 [J]. 今日药学, 2014, 24(1): 11-14.

(收稿日期: 2016-12-23)