

不同的血液净化疗法治疗毒蕈中毒的临床疗效评价

朱立革^{1,2},赵久阳¹

(1. 大连医科大学附属第二医院 肾内科,辽宁 大连 116027;2. 内蒙古自治区人民医院 肾内科,内蒙古 呼和浩特 010010)

[摘要] 目的 探讨血液透析(hemodialysis, HD)、血液灌流(hemoperfusion, HP)、血液灌流联合血浆置换(plasma exchange, PE)在治疗毒蕈中毒中的临床疗效。方法 依据71例毒蕈中毒患者接受不同的治疗方法分为:常规治疗组:药物治疗,共19例;HD组:常规治疗+HD,共12例;HP组:常规治疗+HP,共23例;HP联合PE组:常规治疗+HP+PE,共17例。动态观察HD组患者入院第1、3、5、7天的血肌酐(Scr)、血尿素氮(Urea)及尿量,自身对比在不同时间段内患者Scr、Urea及尿量的变化情况。常规治疗组、HP组、HP联合PE组患者均出现不同程度的肝脏、凝血、神经系统受损,无肾脏受损,动态观察三组患者入院第1、3、5、7天的谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TB)、凝血酶原时间(PT-T)、活化部分凝血活酶时间(APTT),比较三组患者在治疗不同时间段AST、ALT、TB、PT-T、APTT的变化情况。结果 (1)HD组患者治疗后Scr、Urea呈下降趋势并伴有尿量恢复。(2)HP联合PE组患者的肝酶、胆红素短期内恢复程度明显优于常规治疗组及HP组,对纠正患者的PT-T、APTT的延长显效较快,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 毒蕈中毒所致急性损伤,应尽早应用HD治疗。应用HP联合PE治疗在改善毒蕈中毒患者肝功能及凝血功能的异常方面,短期内可取得较满意的疗效。

[关键词] 毒蕈中毒;血液透析;血液灌流;血浆置换

[中图分类号] R595.9 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2019)01-0022-05

[引用本文] 朱立革,赵久阳.不同的血液净化疗法治疗毒蕈中毒的临床疗效评价[J].大连医科大学学报,2019,41(1):22-26.

Clinical evaluation of different blood purification therapy for poisonous mushroom poisoning

ZHU Lige^{1,2}, ZHAO Jiuyang¹

(1. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China; 2. Department of Nephrology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010010, China)

[Abstract] **Objective** Retrospective analysis of clinical data of 71 cases of poisonous mushroom poisoning, to evaluate the clinical efficacy of hemodialysis (HD), hemoperfusion (HP), plasma exchange (PE) therapies for mushroom poisoning and to provide more theoretical basis for optimizing clinical treatment of poisonous mushroom poisoning. **Methods** According to different treatment methods, the patients were divided into 4 groups including routine therapy group (19 cases), HD group (12 cases), HP group (23 cases), and HP combined with PE group (17 cases). The HD group patients were dynamically monitored for Scr, Urea and urine volume. The other three groups of patients showed varying degrees of liver, coagulation and nervous system damage. No kidney damage was observed. These patients were monitored for serum level changes of AST, ALT, TB, PT-T, and APTT after admission to the hospital. **Results** After treatment, the HD group patients had progressively decreased Scr and Urea levels and gradually increased urine volume ($P < 0.05$). After seven days of treatment, serum levels of AST, ALT and TB decreased significantly in HP combined

with PE group compared to conventional treatment group and HP group; serum levels of AST and ALT declined more in HP group than those in conventional treatment group. HP combined PE treatment corrected the patients' PT - T and APTT markedly faster than HP ($P < 0.05$). **Conclusion** Hemodialysis should be used as soon as possible to treat acute injury caused by poisonous mushroom poisoning. The application of hemoperfusion combined with plasma exchange improves liver function and coagulation function and can obtain satisfactory curative effect in the short term.

[**Keywords**] poisonous mushroom poisoning; hemodialysis; hemoperfusion; plasma exchange

临床中对毒蕈中毒的治疗仍未有特效的解毒剂,早期治疗常常以对症支持、应用保护受损脏器的药物、洗胃、导泻、应用糖皮质激素、青霉素 G 等保守治疗方案,对中毒较重的患者往往治疗效果不理想。自从有了血液净化技术,多项报道已表明应用血液净化治疗毒蕈中毒,成功挽救了很多重症患者的生命,对患者受损脏器的改善也取得了显著的疗效。1997 年 6 月至 2013 年 9 月大连医科大学附属第二医院采用血液透析(hemodialysis, HD)、血液灌流(hemoperfusion, HP)、血液灌流联合血浆置换(plasma exchange, PE)疗法对 71 例毒蕈中毒患者进行了救治,疗效较好,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料及分组

收集 1997 年 6 月至 2013 年 9 月期间大连医科大学附属第二医院收治的因毒蕈中毒导致肝脏、肾脏、凝血、神经系统中存在一种或多种系统受损的 71 例患者的临床资料。所有患者食用毒蕈的量及食用毒蕈品种均无法明确。71 例患者中男性 37 例,女性 34 例,年龄 2 ~ 67 岁,平均年龄(47.18 ±

14.01)岁。

分组:71 例患者中 12 例以肾功能损害为主,其余 59 例出现不同程度的肝脏、凝血、神经系统的一种或多种系统受损。入院后依据患者病情轻重及生化学指标的差异选择了不同的治疗方式。按照治疗方式的不同分为:常规治疗组:入院后行三磷酸腺苷、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸二胺等药物治疗,共 19 例;HD 组:应用常规治疗组药物联合 HD 治疗,共 12 例;HP 组:应用常规治疗组药物联合 HP 治疗,共 23 例;HP 联合 PE 组:应用常规治疗组药物及序贯应用 HP 联合 PE 治疗,共 17 例。就诊时 HP 联合 PE 组所有患者的谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、凝血酶原时间(PT - T)、活化部分凝血活酶时间(APTT)水平高于 HP 组及常规治疗组;HP 组患者的 AST、ALT、PT - T、APTT 水平高于常规治疗组;总胆红素(TB)水平在 HP 联合 PE 组及 HP 组患者中无明显差异,但均高于常规治疗组患者;常规治疗组患者的 PT - T、APTT、TB 的数值大部分在正常参考值范围内。各组年龄、性别及食用毒蕈至首次就诊时间差异均无统计学意义, $P > 0.05$ 。见表 1。

表 1 四组患者入院时的一般资料

Tab 1 General information on admission in four groups of patients

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	食用 PM 至首次就诊时间(h)
常规治疗组	19	11/8	46.68 ± 13.94	58.32 ± 11.11
HD 组	12	5/7	44.67 ± 12.26	59.25 ± 10.59
HP 组	23	12/11	45.83 ± 13.71	59.74 ± 10.89
HP 联合 PE 组	17	9/8	47.35 ± 12.51	56.94 ± 12.30

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:(1)均有明确食用生长在大连周边地区野蕈的病史,食用野蕈后 6 ~ 24 h 内明确诊断为毒蕈中毒,依据患者因致不同脏器受累诊断为急性肾损伤、中毒性肝损伤、中毒性脑病、弥漫性血管内凝血(DIC),以上均符合 2014 版《实用内科学》关于毒蕈中毒的诊断标准。(2)所有患者中毒就诊时错过了洗胃的最佳时机,未接受洗胃治疗,食用毒蕈至首次就诊时间均在 48 ~ 72 h 之间。(3)住院期间密切监测生命体征及相关生化学指标。

排除标准:(1)排除既往存在肾脏、肝脏、血液

系统、神经、精神类基础疾病的患者;(2)短时间内放弃治疗的患者。

1.3 观察指标

记录患者的性别、年龄、食用毒蕈至首次就诊时间,并记录每日尿量;动态观察 HD 组患者入院第 1、3、5、7 天的 Scr、Urea 及尿量;动态观察常规治疗组、HP 组、HP 联合 PE 组患者入院第 1、3、5、7 天的 AST、ALT、TB、PT - T、APTT。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示,同

组资料治疗前后的对比采取配对样本均数 t 检验,多个治疗组间的比较采取单因素方差分析;计数资料用频数及率表示,计数资料间的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HD 组患者经治疗后 Scr、Urea 及尿量变化情况

表 2 HD 组在治疗第 1、3、5、7 天肾功能损伤程度及尿量情况的比较

Tab 2 Comparison of Scr, Urea and Urine volume in patients with HD group at different time points ($\bar{x} \pm s$)

时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)	Urea(mmol/L)	尿量(mL)
第 1 天	964.09 \pm 264.08	18.86 \pm 7.52	60.00 \pm 17.06
第 3 天	694.09 \pm 154.30 ¹⁾	16.36 \pm 5.02 ¹⁾	293.75 \pm 252.24 ¹⁾
第 5 天	527.83 \pm 142.45 ²⁾	13.16 \pm 4.75 ²⁾	675.83 \pm 676.52 ²⁾
第 7 天	383.63 \pm 145.66 ³⁾	10.36 \pm 3.25 ³⁾	1140.83 \pm 661.30 ³⁾

1) 与第 1 天相比, $P < 0.05$; 2) 与第 3 天相比, $P < 0.05$; 3) 与第 5 天相比, $P < 0.05$

动态观察治疗 7 天, HP 联合 PE 组患者的转氨酶下降程度明显优于常规治疗组及 HP 组, HP 组患者的转氨酶下降程度优于常规治疗组, HP 联合 PE 组患者的胆红素水平较 HP 组患者下降明显, HP 联

12 例患者仅出现肾脏受损, 入院时所有患者均表现为无尿(24 h 尿量 < 100 mL), 经血液透析治疗后第 1、3、5、7 天, Scr、Urea 呈进行性下降及尿量逐渐增多, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 2。

2.2 常规治疗组、HP 组、HP 联合 PE 组患者不同时间点脏器功能改善情况的比较及累积血液净化次数

合 PE 组患者治疗对纠正患者的 PT-T、APTT 延长较单纯 HP 治疗显效快, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 3。

表 3 三组患者治疗第 1、3、5、7 天脏器改善程度比较

Tab 3 Comparison of biochemical parameters at different time points in three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	生化指标	常规治疗组	HP 组	HP 联合 PE 组
第 1 天	AST(U/L)	768.37 \pm 348.54	1129.04 \pm 483.99 ¹⁾	2106.53 \pm 766.03 ¹⁾²⁾
	ALT(U/L)	903.13 \pm 401.58	1930.32 \pm 591.27 ¹⁾	2637.12 \pm 809.27 ¹⁾²⁾
	TB($\mu\text{mol/L}$)	24.89 \pm 8.37	52.23 \pm 17.72 ¹⁾	57.09 \pm 19.31 ¹⁾
	PT-T(s)	15.96 \pm 5.01	29.62 \pm 25.34 ¹⁾	42.65 \pm 44.89 ¹⁾²⁾
	APTT(s)	39.35 \pm 9.23	68.07 \pm 49.87 ¹⁾	75.34 \pm 52.34 ¹⁾²⁾
第 3 天	AST(U/L)	746.24 \pm 382.71	872.80 \pm 304.95 ¹⁾	1494.24 \pm 662.21 ¹⁾²⁾
	ALT(U/L)	863.59 \pm 442.33	1169.36 \pm 456.38 ¹⁾	1681.71 \pm 525.62 ¹⁾²⁾
	TB($\mu\text{mol/L}$)	27.26 \pm 7.13	50.56 \pm 14.81 ¹⁾	44.60 \pm 12.44 ¹⁾²⁾
	PT-T(s)	17.32 \pm 1.23	32.66 \pm 26.81 ¹⁾	20.55 \pm 22.15 ¹⁾²⁾
	APTT(s)	35.53 \pm 6.33	49.59 \pm 24.80 ¹⁾	42.15 \pm 25.08 ²⁾
第 5 天	AST(U/L)	561.06 \pm 223.96	375.20 \pm 175.38 ¹⁾	355.41 \pm 221.69 ¹⁾
	ALT(U/L)	692.07 \pm 376.48	682.19 \pm 393.24	511.38 \pm 417.86
	TB($\mu\text{mol/L}$)	25.66 \pm 6.60	41.99 \pm 12.01 ¹⁾	34.02 \pm 9.85 ¹⁾²⁾
	PT-T(s)	14.25 \pm 2.31	26.47 \pm 13.18 ¹⁾	16.83 \pm 14.21 ²⁾
	APTT(s)	34.72 \pm 6.60	49.77 \pm 22.95 ¹⁾	38.19 \pm 16.74 ²⁾
第 7 天	AST(U/L)	427.06 \pm 169.86	279.75 \pm 122.47 ¹⁾	172.47 \pm 138.79 ¹⁾²⁾
	ALT(U/L)	571.79 \pm 199.80	407.11 \pm 215.92 ¹⁾	249.27 \pm 236.18 ¹⁾²⁾
	TB($\mu\text{mol/L}$)	22.88 \pm 9.88	32.17 \pm 12.09 ¹⁾	24.14 \pm 9.42 ²⁾
	PT-T(s)	14.11 \pm 2.44	17.85 \pm 12.45	14.83 \pm 8.44
	APTT(s)	32.94 \pm 6.74	45.51 \pm 15.29 ¹⁾	35.83 \pm 10.70 ²⁾

1) 与常规治疗组比较, $P < 0.05$; 2) 与 HP 组比较, $P < 0.05$

2.3 HD 组、HP 组、HP 联合 PE 组治疗中出现的不良反应

52 例毒蕈中毒患者因不同脏器受损分别接受 HD、HP、HP 联合 PE 治疗, 共接受血液净化 251 次,

出现不良反应 31 次,见表 4。

表 4 HD、HP、HP 联合 PE 组三组治疗毒蕈中毒过程中出现不良反应次数

Tab 4 Number of adverse reactions during the treatment of mushroom poisoning in each groups

治疗组别	接受血液 净化次数(次)	血液净化中 出现恶心、 呕吐(次)	血液净化中 出现低血 压(次)	血液净化中 出现过敏(次)	血液净化中 出现痉挛(次)	血液净化中 出现凝血(次)
HD 组	51	4	2	0	2	1
HP 组	113	0	6	2	0	2
HP 联合 PE 组	87	1	4	5	0	2

3 讨论

毒蕈中毒事件在一年四季均有发生,阴雨季节是发病高峰。大连地区的毒蕈中毒事件常发生于一年中的 7、8 月份^[1],以白毒伞、毛头鬼伞、毛头乳菇等中毒常见^[2]。误食早期可仅表现为恶心、呕吐、腹泻等轻微的临床症状,且中毒过程中存在假愈期,多数患者常常因此延误就诊,往往就诊时已错过了洗胃的最佳时机。假愈期过后毒素对机体器官的破坏并未停止,反而继续进展,若不经积极救治、且误食毒素毒性较强的毒蕈可致多脏器功能障碍,甚至死亡。因毒蕈中的毒素种类繁多、毒理学机制各异,毒素的毒理学机制仍未能全部明确,故当今暂无特效的解毒剂。多数研究显示应用血液净化治疗可获得较满意的临床疗效,故血液净化成为目前治疗毒蕈中毒的主要措施。

HD 利用一种半透膜将血液和透析液分开,从而使血液和透析液之间形成了浓度梯度,利用扩散和对侧流动的原理达到血液净化的目的。HD 对 Scr、Urea 等自体代谢产物的清除起着较好的作用^[3]。国内有很多应用 HD 治疗毒蕈中毒致急性肾损伤的报道^[4-5],均证明应用 HD 治疗后,肾功能改善明显。本研究回顾性分析 71 例患者中共 12 例出现急性肾损伤,起病均表现为无尿,Scr、Urea 进行性升高,入院后均接受 HD 治疗,治疗 7 天后,12 例患者肾功能均明显恢复,尿量由入院时表现出的无尿逐渐恢复正常,无一例患者死亡。HD 对分子量 < 500 D 如 Scr、Urea 等的自体代谢产物可以快速、稳定地清除,故可减少自体代谢废物的堆积,在替代肾脏功能方面起着重要的作用。HD 可短时间内纠正机体的酸碱平衡、离子紊乱,使内环境达到相对稳态,减轻肾脏进一步损伤。本组 12 例致急性肾损伤的患者临床资料,起病均表现为无尿,可导致自身容量负荷加重,并且因毒素的堆积可刺激机体产生一些炎症介质,HD 对机体多余水分及毒素刺激机体

产生的炎症介质均有着较好的清除效果,同时尚可减轻肾脏间质的水肿,HD 治疗也为肾小管细胞的修复和再生争取了时间。

HP 联合 PE 在治疗毒蕈中毒中的优势:HP 是将患者血液或血浆引入装有固定吸附剂的灌流器中,利用吸附剂的特殊空隙结构和物理吸附原理,将血液或血浆中的毒物吸附并清除。HP 对中、大分子毒素,易与蛋白结合的毒物及水溶性及脂溶性毒物均有着较好的清除作用。PE 是将血液由血泵引出体外,经血浆分离器,分离出血浆和细胞成分,去除致病性血浆或选择性地去除血浆中的某些致病因子,然后将细胞成分、净化后血浆及所需补充的置换液输回体内。PE 主要是用来清除血液中、大分子毒物的血液净化方式。PE 较适用于那些蛋白结合率较高、分布溶剂较少的毒物,同时对毒物产生的炎症因子、代谢产物、毒素等均有着较好的清除作用。毒蕈中毒患者体内堆积的毒素可产生致病因子对机体脏器功能产生破坏作用。毒蕈中的大部分毒素入血后易与体内的蛋白质结合形成复合物,毒素常为中分子量,尽管毒素与蛋白质结合后可形成中、大分子量的复合物,但通过上述对 HP、PE 的阐述,可以看出毒蕈中的毒素均在 HP 及 PE 的清除范围内。国内外也有报道应用 HP、PE 对毒蕈中毒患者循环血、脑脊液中毒素的清除及受损脏器功能的改善有效^[6-8]。本研究也得出经 HP 联合 PE 治疗的患者,在短期内肝酶、胆红素的恢复程度明显优于常规治疗组及 HP 组。

PE 在治疗毒蕈中毒中的应用国内外^[4,6]也有部分报道,其中部分研究也表明^[9-11]HP 联合 PE 在治疗毒物、药物致肝脏损害上有着较好的疗效。HP 联合 PE 治疗较常规药物及单纯 HP 在治疗毒蕈中毒中的优势概括如下:HP 联合 PE 治疗可在短期内使患者转氨酶及胆红素明显下降,因有效的清除胆红素^[12]及其他代谢废物,可进一步减轻肝脏的损伤,为肝脏功能的恢复争取了宝贵的时间。毒蕈中

的毒素均在 HP 及 PE 的清除范围内,HP 可吸附与蛋白结合的中、大分子量的毒素,因毒蕈中毒的发病过程存在假愈期,多数患者就诊时已错过最佳应用 HP 的治疗时机,且单用 HP 治疗过程中灌流器易出现饱和现象,此时联合 PE 治疗,对那些与血浆蛋白结合紧密的毒素及毒素产生的致病因子可直接清除。Pajoumand 等^[13]证明毒蕈中毒患者的死亡率和凝血酶原时间的延长有着重要的关系。HP 联合 PE 治疗时稳定清除毒素及炎性因子的基础上,缓解毒素对相关脏器的进一步损伤,因应用 PE 清除毒素的同时尚可补充凝血因子及血浆蛋白,对凝血系统及肝功能的恢复起着重要的支持作用。本研究显示 HP 联合 PE 治疗在早期纠正患者凝血功能的异常方面较 HP 治疗明显,在治疗毒蕈中毒患者出现两个或两个以上脏器受损时,应用 HP 联合 PE 治疗无一例死亡。

本研究结果显示,因毒蕈中毒所致急性肾损伤的患者通过 HD 治疗,肾功能恢复,此后随诊肾功能一直十分稳定,未遗留慢性肾脏病。因毒蕈中毒所致凝血、肝功能异常患者,针对患者脏器损害的不同程度给予 HP、HP 联合 PE 治疗,也均收到了较好的疗效。毒素中毒无特效的解毒剂,血液净化成为解救毒蕈中毒患者的有效治疗手段。当然该病的远期疗效还有待进一步收集病例观察分析。

参考文献:

- [1] 蒋丽,张彧. 大连地区毒蕈中毒概况分析[J]. 临床急诊杂志,2008,9(2):104-106.
- [2] 李国军,唐林. 2003~2008 年大连开发区毒蕈中毒情况分析[J]. 预防医学论坛,2009,15(11):1128-1129.

- [3] 余宗阳,戴西湖,刘建华. 毒蕈引起肾脏损害临床研究现状与对策[J]. 急诊医学,1999,8(4):281-283.
- [4] 张兆志,刘新军,陈星如,等. 毒蕈中毒致急性肾衰竭 25 例[J]. 内科急危重症杂志,2011,17(2):108-109.
- [5] 晏辉,王秋燕,张美帅. 不同的血液净化方法治疗急性重症毒蕈中毒的疗效比较[J]. 临床医药文献杂志,2017,4(79):15496.
- [6] Jander S, Bishoff J. Treatment of Amanita Phalloides Poisoning: I. Retrospective Evaluation of Plasmapheresis in 21 Patient[J]. Ther Apher,2000,4(4):303-307.
- [7] 陈运超,李婉媚,李小强. 血浆置换治疗急性白毒伞中毒 65 例临床分析[J]. 海南医学,2013,4(7):954-956.
- [8] 王卫华. 血液灌流联合血液透析救治重症毒蕈中毒 32 例临床分析[J]. 中国社区医师,2017,33(4):45-46.
- [9] 王益昊,刘凯辉,张潇艺,等. 血浆灌流联合血浆置换治疗急性肝衰竭的临床疗效分析[J]. 胃肠病与肝病杂志,2017,26(11):433.
- [10] 周渐,万红,杨正茂. 血液灌流配合血浆置换治疗慢加急性肝衰竭的效果观察[J]. 临床肝胆杂志,2017,33(4):715-718.
- [11] Li LJ, Zhang YM, Liu XL, et al. Artificial liver support system China: a review over the last 30 years[J]. Ther Apher Dial,2006,10(2):160-167.
- [12] 段志军,李蕾蕾,鞠佳. 我国血液净化治疗高胆红素血症的进展[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(19):1548-1551.
- [13] Pajoumand A, Shadnia S, Efricheh H, et al. A retrospective study of mushroom poisoning in Iran[J]. Hum Exp Toxicol,2005,24(9):609-613.

(收稿日期:2018-08-12;修回日期:2018-12-31)

医学术语使用规范

医学术语应全文统一,不要一义多词或一词多义。妇产科学、耳鼻咽喉科学、血液病学、呼吸病学、内分泌学、眼科学和外科科学的名词已由医学名词审定委员会审定公布,应严格执行。其他尚未审定者,目前以下列两个主题词索引为准:(1)《医学主题词注释字顺表(2002年版)中文索引》(中国医学科学院医学信息研究所,2002);(2)《中国中医药学主题词表》(中国中医研究院中医药信息研究所,2004)。在这两个主题词表中找不到者,则以人民卫生出版社出版的《英汉医学词汇》、化学工业出版社出版的《药名词汇》和科学出版社出版的各学科名词审定本为准。国内尚无统一译名的,参考以上词典慎重拟定,并在译名后加括号标注外文;在医学名词审定委员会正式公布后,应立即严格遵照执行。中文药物名称应使用其化学名,不用商品名。