

血液净化治疗在含鹅膏毒肽蕈类中毒致肝衰竭中的作用

马秀英 朱玲 布冰 耿嘉蔚

云南省第一人民医院昆明理工大学附属医院感染疾病科及肝病科, 云南昆明 000000

通信作者: 耿嘉蔚, Email: Jiawei-Geng@kmust.edu.cn

【摘要】 含鹅膏毒肽蕈类中毒是蕈中毒死亡最重要的原因之一。鹅膏毒肽致死率高, 目前无特效解毒药物, 血液净化(非生物型人工肝)治疗在临床应用成熟, 在含鹅膏毒肽蕈类中毒致肝衰竭治疗中有一定作用。血液净化治疗模式多样, 各种模式的主要功能有所差异。在含鹅膏毒肽蕈类中毒的患者中应用血液净化治疗, 需同时依据鹅膏毒肽的毒素特点、特殊的毒代动力学、毒理特点及中毒时间来区别选择。中毒 48 h 内选择以清除毒素为主要目的血液净化模式, 如血液灌流、血浆置换、分子吸附再循环系统(MARS)、成分血浆分离吸附(FPSA)系统。中毒 48 h 后, 根据肝衰竭及其并发症选择恰当的个体化血液净化模式, 而联合治疗可能优于单一模式。临床如能合理选择血液净化治疗模式, 可为毒蕈中毒有效治疗争取时间、提供桥梁。

【关键词】 鹅膏毒肽蕈中毒; 肝衰竭; 血液净化治疗; 非生物人工肝

基金项目: 云南省第一人民医院肠道微生态相关疾病机制和转化应用研究省创新团队(202005AE160010); 云南(昆明)张文宏专家工作站(YSZJGZZ-20200051); 云南省临床病毒学重点实验室(2018DG010)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.029

Effect of blood purification therapy on liver failure caused by amatoxin mushroom poisoning Ma Xiuying, Zhu Ling, Bu Bing, Geng Jiawei

Department of Infectious Diseases and Liver Diseases, the First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology

Corresponding author: Geng Jiawei, Email: Jiawei-Geng@kmust.edu.cn

【Abstract】 Amatoxin mushroom poisoning is one of the most important fatal causes of mushroom poisoning. It has high mortality without specific antidote at present. Blood purification/artificial liver support therapy is mature in clinical application, which plays a certain role in the treatment of liver failure caused by amatoxin. There are various modes of blood purification, and the main functions of each mode are different. The application of blood purification therapy in patients with amanita mushroom poisoning should be based on the characteristics of amatoxin, special toxicokinetic, toxicological characteristics, and poisoning time. Within 48 hours after poisoning, the blood purification modes with the main purpose of eliminating toxins should be selected, such as hemoperfusion, plasmapheresis, molecular adsorption recirculation system (MARS), and fractionated plasma separation and adsorption (FPSA) system. After 48 hours of poisoning, the appropriate individualized blood purification modes should be selected according to the liver failure and its complications. The combination therapy may be superior to the single mode. If we choose the treatment mode of blood purification reasonably, it may gain time and provide a bridge for the effective treatment of this kind of poisoning.

【Key words】 Amatoxin mushroom poisoning; Liver failure; Blood purification; Non-bioartificial liver support system

Fund program: Provincial Innovation Team of Mechanism and Translational Application Study of Intestinal Microecology-related Disease in the First People's Hospital of Yunnan Province (202005AE160010); Yunnan (Kunming) Zhang Wenhong Expert Workstation (YSZJGZZ-20200051); Yunnan Provincial Key Laboratory of Clinical Virology (2018DG010)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.029

蘑菇中毒(蕈中毒)的事件在人们日常生活中经常发生, 据《中国疾病预防控制中心周报(英文)》的资料显示, 2010年至2020年期间, 全国共报告了10036起食源性蘑菇中毒事件, 导致38676起疾病、21967例住院, 788例死亡, 死亡率达20.37%^[1]。在全国范围内, 云南省蘑菇中毒事件以及疾病和中毒死亡人数均排列第一, 分别占40.0%、43.6%和41.0%^[1]。我国已发现的毒蕈有435种, 大约35种隶属于鹅膏菌属、盔孢伞属和环柄菇属的都含有鹅膏毒肽^[2]。在毒蕈中毒引起死亡的患者中, 90%以上食用了含有鹅膏毒肽的蕈类^[3]。毒蕈中毒致肝功能衰竭的主要毒素为鹅膏毒肽, 鹅膏毒肽类毒素是最重要的致死原因, 致死率高达79.1%^[4]。肠肝

循环^[5-6]、肝移植可能是目前中断毒素的有效救治方法^[7]。

血液净化技术(非生物型人工肝)是指通过各种仪器连续或简短清除体内过多水分、溶质, 补充部分必需物质, 可以临时替代机体部分器官方法的总称。目前已广泛应用于肝衰竭、肾衰竭、中毒等治疗中^[8-9]。本文拟分析鹅膏毒素的特点、毒理机制、毒代动力学及临床表现, 探讨此类中毒不同时期应选择的血液净化目的及模式。

1 鹅膏毒肽的毒素特点、毒理机制、毒代动力学及临床表现

1.1 毒素的特点: 鹅膏毒素可以分为鹅膏毒肽、鬼笔毒肽和毒伞肽3类。其中鹅膏毒肽中毒是导致肝衰竭和死亡的

主要原因。

鹅膏毒肽属于中分子质量物质,相对分子质量约为 903 g/mol,是一类双环八肽,已分离纯化的天然鹅膏毒肽类毒素有 9 种,包括 α -鹅膏毒肽、 β -鹅膏毒肽、 γ -鹅膏毒肽等。 α -鹅膏毒肽很容易在肠道吸收,且为剧毒,对人和动物的致死量极低,约为 0.1 mg/kg^[10]。一朵鹅膏蕈(10~15 mg)就可能包含致命的毒素剂量。

鹅膏毒肽易溶于水,耐高温、低温、日晒,不受冷冻、干燥影响,不能被胃酸、酶降解,因此,任何烹饪方式都不能减少其毒性;同时,它还不与血浆蛋白或白蛋白结合,也不参与代谢^[11]。

1.2 毒代动力学:鹅膏毒肽可经人胃肠道吸收进入血液,未被吸收的鹅膏毒肽通过粪便排泄。血中鹅膏毒肽主要通过肾脏以原形排出。Sun 等^[12]研究发现,鹅膏毒素与血浆蛋白结合弱,迅速从血浆中消失,摄入后 48 h 鹅膏毒素从血浆中清除;而在胃十二指肠引流液中,中毒后 48~110 h 还有很高浓度的鹅膏毒素;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毒肽类毒素。国内动物实验得出相似结论,鹅膏毒肽在血浆中 24 h 后含量极低,而尿中在 72 h 之内仍有较高的浓度^[13]。提示鹅膏毒肽在肠道中存在持续地吸收或重吸收机制。进食毒蕈 2 d 后血液净化治疗可能对清除血中的鹅膏毒肽效果欠佳。清除毒素应在早期(48 h 内)进行。

1.3 毒理机制:鹅膏毒肽进入细胞后,与非共价结合并抑制核内 RNA 聚合酶 II 的活性,促使 mRNA 水平下降并阻断蛋白质的合成,造成细胞坏死^[14]。有研究发现, α -鹅膏毒肽也可能通过 p53 依赖性、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和脂质过氧化等促进细胞凋亡^[15-16],导致细胞损伤、坏死。

1.4 病理生理

1.4.1 鹅膏毒肽致肝细胞损伤、坏死;进食毒蕈,鹅膏毒肽被消化道吸收,经血液循环进入肝细胞,并与肝细胞 RNA 聚合酶相结合,抑制信使 RNA 的合成,从而阻断肝细胞的代谢,导致肝细胞损伤、坏死,严重者出现急性肝衰竭^[17-18]。

1.4.2 凝血功能障碍可导致弥散性血管内凝血(DIC),进一步发展为多器官功能障碍综合征(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。

1.4.3 肝功能损伤、衰竭影响氨等物质的代谢,致使氨等物质在血中浓度升高,导致肝性脑病。

1.4.4 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。

1.5 临床表现:含鹅膏毒肽类的蕈中毒因其毒素特点、毒代动力学及毒理机制,呈现了特殊的临床病程,目前可大致分为 4 个阶段,分别是潜伏期、急性胃肠炎期、假愈期、暴发性肝功能衰竭期^[2,19]。

1.5.1 潜伏期:一般在进食后 6~12 h 出现消化道症状,也有进食 20 h 后才出现中毒症状。国内有多种蘑菇一起食用

的习惯,所以,6 h 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^[20]。

1.5.2 急性胃肠炎期:通常在 6~12 h 后出现上腹疼痛、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不全等。此阶段肝功能通常在正常范围。

1.5.3 假愈期:经对症治疗后消化道症状一般在 24~36 h 明显改善,但患者丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)在此期可持续升高。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 1 周内逐渐恢复正常。也有部分摄入量较大者可从急性胃肠炎期直接进入急性肝功能衰竭期。

1.5.4 肝功能衰竭期:在摄入含鹅膏毒肽蘑菇第 2~4 天,患者出现进行性肝损伤,甚至发展为肝功能衰竭。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(MOF)。进入此阶段的患者病死率在 30%~60%^[18-22]。

2 血液净化治疗(非生物型人工肝)不同模式的主要作用

血液净化技术(非生物型人工肝)因其连续或简短清除体内过多水分、溶质,补充部分必需物质,可以临时替代部分器官(肝、肾脏等)功能。它有多种模式,各种模式的具体作用不同^[23]。

2.1 血浆(血液)灌流(PP/HP)技术:血液或血浆经过填充吸附剂的灌流器(吸附柱),利用树脂、活性炭等吸附介质的吸附性能,清除肝衰竭相关的毒素或病理产物,对水和电解质及酸碱平衡无调节作用。

2.2 持续性血液净化技术:即连续性肾脏替代治疗(CRRT),包括血液透析(HD)技术、血液滤过(HF)技术、血液滤过透析(PDF)等。

2.2.1 HD 技术:可析出血液中相对分子质量在 15 000 以下的水溶性溶质,纠正水和电解质紊乱以及酸碱平衡失调。

2.2.2 HF 技术:其主要功能接近于人体肾脏肾小球滤过的功能,主要清除中分子及部分大分子物质,包括内毒素、细胞因子、炎性介质及某些致昏迷物质,纠正肝衰竭中常见的水和电解质紊乱及酸碱平衡失调,适用于各种肝衰竭伴急性肾损伤,包括肝肾综合征、肝性脑病、水和电解质紊乱及酸碱平衡失调等。

2.2.3 PDF:PDF 是将血浆置换、透析、滤过技术整合在一起的一种治疗方法,可清除向血管内移动较慢的物质,以及小分子和中分子溶质,包括胆红素、肌酐等,维持水和电解质的平衡及血流动力学的稳定,并可设置脱水量,控制体内水份量。

2.3 血浆置换(PE)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质,以维持肝细胞再生的内部

环境。

2.4 成分血浆分离吸附(FPSA)系统:即普罗米修斯系统(Prometheus 系统),它不仅能非常有效的通过直接吸附作用清除白蛋白结合毒素,同时在单独高通量血液透析阶段,能高效率地清除水溶性毒素,如胆汁酸、胆红素、氨、肌酐和炎症因子等^[24]。

2.5 分子吸附再循环系统(MARS):MARS 是由血液循环系统、白蛋白循环再生系统和透析循环系统组成。其作用机制类似生理条件下肝细胞的解毒机制,能够快速、高效、高选择性地清除体内水溶性毒素和白蛋白结合毒素,并保留人体内有用的营养物质和蛋白质^[25]。

3 依据毒素的特点、毒代动力学及临床表现,含鹅膏毒肽蕈类中毒不同时期血液净化治疗模式的选择

3.1 中毒 48 h 内选择以清除毒素为主要目的血液净化模式:鹅膏毒肽分子质量较小,蛋白结合率低,易通过透析滤膜,与灌流器内的活性炭或树脂亲和力高,血液中的鹅膏毒肽易于被清除。菅向东等^[26]报道,早期 HP 能减少蘑菇中毒肝炎患者多器官功能障碍的发生,降低病死率。甘卫敏等^[27]研究发现,中毒后 72 h 内开展 PE 能明显改善重度肝损害型毒蕈中毒患者总胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比值等,提高患者存活率。由于鹅膏毒肽的代谢特征,进食含鹅膏毒肽蕈类后,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,就必须尽早清除血循环中的鹅膏毒肽。根据 Pillukat 等^[28]的治疗经验,及早开始(入院后平均 3.5 h 开始治疗)并在必要时重复 MARS(平均 2.67 次)治疗,可以避免肝移植,患者也能获得不错的预后。另有研究显示,中毒者体内有大量的毒素量存在于血中,中毒后第一个 36~48 h 内及早使用 MARS 及其他相应的治疗,可以使患者获得最佳预后^[29]。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,所有患者存活而无需肝移植,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^[30]。

综上所述,早期(48 h 内)为清除鹅膏毒素为目的的血液净化(人工肝治疗)模式可选择:HP、PE、MARS、FPSA 等。

3.2 中毒 48 h 后,根据肝衰竭及其并发症选择恰当的血液净化模式:鹅膏毒肽的首要靶器官为肝脏,由于鹅膏毒肽特殊的毒代动力学机制是肠肝循环,因此,肝脏随着毒素的每次循环都要遭受 1 次打击,一般进食毒蕈 2~4 d 内即可出现肝衰竭、凝血功能障碍、肾功能不全、脓毒症、酸碱失衡和电解质紊乱等。故进食毒蕈 48 h 后应依据患者的肝衰竭及其并发症、合并症等具体情况选择不同的血液净化模式。

3.2.1 肝功能衰竭时,可选择 PE:清除血中因肝衰竭而未能代谢的毒素、补充凝血因子、免疫球蛋白、人血白蛋白、纤维蛋白等,维持肝细胞再生的内部环境。在一项回顾性研究中,这种 PE 技术与支持性治疗相结合,可将病死率降低到

4.8%^[31]。PE 使用的指标、频次等需要进一步研究。

3.2.2 肝功能衰竭合并肝性脑病、肝肾综合征、电解质及酸碱紊乱时,PE 可联合 HD 或 PDF,在补充凝血因子、人血白蛋白、纤维蛋白等所需物质的情况下,还可清除肝脏未能代谢的各种大、中、小分子毒素,如胆红素、血氨、肌酐等。也可以联合持续性床旁血液净化治疗,主要用于电解质、酸碱紊乱和肾功能衰竭的患者。陈运超等^[32]应用 PE 治疗急性白毒伞中毒性脑病,证实应用 PE 治疗后血液、尿液、脑脊液及 PE 废液中 α-鹅膏毒肽、鬼笔毒肽的浓度明显低于治疗前。也说明 PE 可用于治疗蕈中毒致肝衰竭并发肝性脑病的患者。另外,2 例鹅膏菌严重中毒合并肾功能不全患者每日给予 PP 3 h 和 CRRT 20 h,均完全康复,并于 7~10 d 后出院^[33]。

此外,MARS 也有利于鹅膏毒肽中毒患者。MARS 血流速度慢,血液相容性好,同时增加了白蛋白循环,使得整个治疗过程更加温和平稳。适用于肝衰竭合并肝肾综合征的患者。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^[28],证明 MARS 对此类蕈中毒引起的肝衰竭有一定治疗作用。具有短暂良好效果的 MARS 被认为是鹅膏菌中毒肝移植的一个桥梁^[34]。

3.3 联合治疗优于单一模式:贾乐文等^[35]报道,对 22 例急性毒蕈中毒患者应用 HD 联合 HP 治疗,能改善患者器官功能,降低病死率,疗效优于单一血液净化方式。MARS 可以清除毒素,但与 FPSA 相比,其对 ALT、AST 和总胆红素的改善较少。因此,有研究认为,MARS 联合 FPSA 比单一方法能更有效地治疗毒素中毒患者^[36]。朱立革和赵久阳^[37]回顾性分析大连医科大学附属第二医院收治的 71 例毒蕈中毒的临床资料发现,HP 联合 PE 组患者的总胆红素水平较 HP 组下降明显,HP 联合 PE 治疗对纠正患者的凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间的延长较单纯 HP 治疗显效快。血液净化治疗不同模式有其优缺点,联合使用时可取长补短,优化治疗效果。因此需根据患者具体情况,选择恰当的联合模式施行个体化治疗。

此外,有研究报道血液净化治疗联合中医药治疗也有较好的效果。马金荣等^[38]对 32 例毒蘑菇中毒患者,联用 HP、HD 及解毒养胃汤抢救,痊愈 8 例,显效 8 例,随访 3 个月全部患者均痊愈,结果显示,HP、HD 联合解毒养胃汤等治疗可使肝酶、心肌酶、血肌酐、血尿素氮等指标恢复正常,减少并发症发生,缩短疗程,疗效优于单一模式。这也可能是优化血液净化治疗在含鹅膏毒肽蕈类中毒中作用的方式。

4 结论

鹅膏毒肽中毒因其毒素特点、特殊的毒代动力学及毒理特点,应根据中毒时间及临床表现等选择不同的血液净化模式。早期(48 h 内)为清除鹅膏毒素为目的的血液净化(人工肝治疗)模式可选择 HP、PE、MARS、FPSA。肝衰竭后可根据肝衰竭合并症、并发症等,可选择 PE 联合持续性床旁

血液净化治疗或 MARS 等。毒蕈中毒后血液净化治疗不同模式组合可能优于单一模式。

血液净化(非生物型人工肝)治疗在临床应用成熟,在含鹅膏蕈肽类中毒中有一定作用,及时并合理的运用血液净化(非生物型人工肝)可为此类中毒的有效治疗争取时间、提供桥梁。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li WW, Pires SM, Liu ZT, et al. Mushroom poisoning outbreaks—China, 2010–2020 [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3 (24): 518–522. DOI: 10.46234/ccdcw2021.134.
- [2] 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, 等. 中国含鹅膏蕈肽蘑菇中毒临床诊断治疗专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29 (2): 171–179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.02.0015.
- [3] 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/OL]. *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.
- [4] 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所致肝衰竭患者 1 例 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28 (12): 1052–1054. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200515-00246.
- [5] Sun J, Zhang HS, Li HJ, et al. A case study of *Lepiota brunneoincarnata* poisoning with endoscopic nasobiliary drainage in Shandong, China [J]. *Toxicon*, 2019, 161: 12–16. DOI: 10.1016/j.toxicon.2019.02.017.
- [6] Ma KW, Chok KS, Chan CK, et al. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning [J]. *Hong Kong Med J*, 2017, 23 (1): 93–96. DOI: 10.12809/hkmj154616.
- [7] 血液净化急临床应用专家共识组. 血液净化急临床应用专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (1): 24–36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007.
- [8] 李兰娟. 肝衰竭与李氏人工肝进展 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10 (2): 91–94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2017.02.002.
- [9] 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. DOI: 10.13629/j.cnki.53-1054.2014.05.001.
- [10] Baumann K, Münter K, Faulstich H. Identification of structural features involved in binding of alpha-amanitin to a monoclonal antibody [J]. *Biochemistry*, 1993, 32 (15): 4043–4050. DOI: 10.1021/bi00066a027.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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. DOI: 10.1016/0005-2787(74)90182-8.
- [14] Gong XQ, Nedialkov YA, Burton ZF. Alpha-amanitin blocks translocation by human RNA polymerase II [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (26): 27422–27427. DOI: 10.1074/jbc.M402163200.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.10.066.
- [16] Wieland T. The toxic peptides from Amanita mushrooms [J]. *Int J Pept Protein Res*, 1983, 22 (3): 257–276. DOI: 10.1111/j.1399-3011.1983.tb02093.x.
- [17] Enjalbert F, Rapior S, Nouguièr-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002, 40 (6): 715–757. DOI: 10.1081/ct-120014646.
- [18] 彭晓波, 王春燕, 白丽丽, 等. 48 例急性毒蕈中毒患者临床分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 266–269, 274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.015.
- [19] 文莉, 吴蔚桦, 李丽, 等. 210 例急性毒蕈中毒患者的临床特征及死亡危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (1): 72–77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.014.
- [20] 朱立革, 赵久阳. 血液净化技术在治疗毒蕈中毒中的应用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20 (4): 343–344. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2019.04.021.
- [21] Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes [J]. *Wilderness Environ Med*, 2018, 29 (1): 111–118. DOI: 10.1016/j.wem.2017.10.002.
- [22] 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. DOI: 10.1080/15563650701365834.
- [23] 李妍, 陆伦根, 蔡晓波. 肝肾综合征的治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36 (11): 2415–2418. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.11.004.
- [24] Stange J. Extracorporeal liver support [J]. *Organogenesis*, 2011, 7 (1): 64–73. DOI: 10.4161/org.7.1.14069.
- [25] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Zoghby ZM, et al. MARS: should I use it? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2021, 28 (1): 47–58. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.02.004.
- [26] 菅向东, 刘海光, 徐勤亮, 等. 血液灌流治疗毒蕈中毒致中毒性肝炎临床观察 [C]// 中国毒理学会. 2016 中国中毒救治首都论坛——暨第八届全国中毒及危重症救治学术会议论文集. 北京: 中国毒理学会, 2016.
- [27] 甘卫敏, 张锡刚. 血浆置换治疗重度肝损型毒蕈中毒的疗效与时机 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2012, 7 (5): 453–455, 460. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2012.05.019.
- [28] Pillukat MH, 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. DOI: 10.5604/16652681.1212613.
- [29] Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, et al. Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning [J]. *Ther Apher Dial*, 2009, 13 (5): 399–403. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00758.x.
- [30] Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, et al. Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®) [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, 21 (2): 171–176.
- [31] Jander S, Bischoff J. Treatment of Amanita phalloides poisoning: I. Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients [J]. *Ther Apher*, 2000, 4 (4): 303–307. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2000.004004303.x.
- [32] 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, 24 (7): 954–956.
- [33] Mullins ME, Horowitz BZ. The futility of hemoperfusion and hemodialysis in Amanita phalloides poisoning [J]. *Vet Hum Toxicol*, 2000, 42 (2): 90–91.
- [34] Ye YZ, Liu ZN. Management of Amanita phalloides poisoning: a literature review and update [J]. *J Crit Care*, 2018, 46: 17–22. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.03.028.
- [35] 贾乐文, 杭宏东, 秦凤琦, 等. 血液透析、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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2005.02.017.
- [36] Zhang JC, Zhang Y, Peng ZY, et al. Experience of treatments of amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system and therapeutic plasma exchange [J]. *ASAIO J*, 2014, 60 (4): 407–412. DOI: 10.1097/MAT.000000000000083.
- [37] 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. DOI: 10.11724/jdmu.2019.01.05.
- [38] 马金荣, 李培新, 陈立新. 血液净化联合中医药救治毒蘑菇中毒 32 例临床观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (3): 164. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2005.03.017.

(收稿日期: 2021-07-14)