

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.06.023

• 案例剖析 •

采用枸橼酸局部抗凝血液净化治疗 含鹅膏毒肽蘑菇中毒伴血小板减少 1 例

Application of local anticoagulant decontamination with citrate in the treatment of a patient with amanitin mushroom poisoning with thrombocytopenia

刘丽容, 杨梅

LIU Lirong, YANG Mei

重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060

摘要: 鹅膏毒肽广泛存在于自然界的多种蘑菇中, 进食后可导致肝、肾坏死, 目前治疗上无特效解毒剂。通过回顾性分析 1 例误食含鹅膏毒肽的条盖盔孢菌致肝衰竭患者的救治经过, 说明血液净化是减轻鹅膏毒肽对人体健康损害的重要治疗方式, 而抗凝方式是否合适直接关系到血液净化能否顺利实施。该例中毒患者伴严重血小板减少、持续无尿、全身水肿, 给予双重血浆分子吸附系统(DPMAS)+血浆置换(PE)+连续肾脏替代疗法(CRRT)的血液净化治疗、采用枸橼酸局部抗凝后, 患者于入院第 10 天转入普通病房继续治疗, 并康复出院。建议在对肝衰竭患者进行血液净化时, 可适当放宽枸橼酸的使用指征。

关键词: 条盖盔孢菌; 鹅膏毒肽; 蘑菇中毒; 血液净化; 枸橼酸; 局部抗凝; 血小板减少

中图分类号: R155.3; R459.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2023)06-0773-03

引用: 刘丽容, 杨梅. 采用枸橼酸局部抗凝血液净化治疗含鹅膏毒肽蘑菇中毒伴血小板减少 1 例[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(6): 773-775.

含鹅膏毒肽蘑菇中毒是指因食用含有鹅膏毒肽的蘑菇所引起的以急性肝损伤为主要特征的一种疾病^[1], 目前治疗上无特效解毒剂^[2], 对该疾病的治疗尤其是对重症患者的治疗, 除了基础的洗胃、导泻、液体复苏等治疗外, 血液净化在鹅膏毒肽中毒患者的治疗中有着举足轻重的作用。本文通过回顾性分析 1 例采用枸橼酸局部抗凝进行血液净化治疗含鹅膏毒肽蘑菇中毒致肝衰竭伴严重血小板减少患者的救治经过, 并通过复习文献, 旨在探索安全、有效的抗凝方式, 以丰富蘑菇中毒救治的临床经验。

1 临床资料

1.1 一般情况

患者男性, 55 岁, 农民, 入院 5 d 前在村民家里进食院子里朽木上的蘑菇, 具体量不详, 约 13 h 后出现腹痛, 主要位于脐周, 呈阵发性隐痛, 恶心, 频

繁呕吐(约 8 次), 开始为胃内容物, 后为黄色苦味液体, 量较多(具体不详), 频繁腹泻, 为较多黄色水样便(具体次数及量不详), 伴尿色变黄(尿量无变化), 暖气、肛门排气增多, 头晕, 身软无力, 胸闷, 无胸痛、心悸、呼吸困难, 无腹胀、呕血、便血, 无意识障碍, 无肢体活动障碍。同食者有类似症状, 未予治疗。该患者于次日 8 时到当地镇医院就诊, 考虑“急性蘑菇中毒”, 因无治疗条件, 遂至当地县人民医院就诊。因已过 24 h, 当地县人民医院未予洗胃, 查肝功能提示转氨酶及胆红素进行性升高(入院当天谷丙转氨酶 70.8 U/L, 谷草转氨酶 67.5 U/L; 次日谷丙转氨酶 1 218.9 U/L, 谷草转氨酶 1 369.9 U/L, 总胆红素 39.3 $\mu\text{mol/L}$; 第 3 天谷丙转氨酶 2 191.4 U/L, 谷草转氨酶 1 938.1 U/L, 总胆红素 50.6 $\mu\text{mol/L}$), 诊断“食入毒蘑菇中毒、中毒性肝衰竭”, 予以“谷胱甘肽、舒肝宁及多烯磷脂酰胆碱保肝, 奥美拉唑抑酸护胃, 补液促代谢, 青霉素及甲强龙抗炎, 血浆置换治疗 3 次”等治疗后, 复查肝功能显示较前进一步加重, 伴凝血功能异常, 全身皮肤及巩膜黄染, 为

作者简介: 刘丽容(1986—), 女, 大学本科, 主治医师

通信作者: 杨梅, 主任医师, E-mail: 418092179@qq.com

求进一步诊治转入笔者所在医院,以“蘑菇类中毒、急性肝衰竭”收入重症医学科。

1.2 临床表现

经家属提供照片,确认患者为条盖盔孢菌中毒。入院查体:体温 36.7℃,脉搏 78 次/min,呼吸频率 22 次/min,血压 146/73 mmHg,指氧饱和度 98%。神志清楚,对答切题。全身皮肤及巩膜黄染,右股静脉导管固定妥,穿刺点周围无红肿、渗血、渗液,敷料清洁干燥。双肺、心脏及腹部查体未见异常。双下肢轻度凹陷性水肿。辅助检查:入院当天血常规:白细胞计数 $12.22 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 89.50%,红细胞计数 $3.74 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 129.00 g/L,红细胞压积 37.50%,血小板计数 $10.00 \times 10^9/L$ (外院最低 $7 \times 10^9/L$);D-D 二聚体 1.99 mg/L;凝血:血浆凝血酶原时间 29.30 s,国际标准化比值 2.72,活化部分凝血活酶时间 38.30 s,纤维蛋白原 0.939 g/L,凝血酶时间测定 22.00 s;肝肾功能、电解质:谷丙转氨酶 4 051.5 U/L,谷草转氨酶 2 098.9 U/L,乳酸脱氢酶 793.78 U/L,总蛋白 46.49 g/L,白蛋白 25.47 g/L,白球比 1.21,总胆红素 146.34 $\mu\text{mol/L}$,结合胆红素 84.64 $\mu\text{mol/L}$,钠 131.47 mmol/L,钙 1.83 mmol/L,磷 0.56 mmol/L,白介素 6 10.10 pg/mL。肾功能、心肌酶正常。床旁胸腹水超声:(1)右侧胸腔积液;(2)腹腔积液。全腹 CT 平扫提示肝实质密度减低,中毒坏死可能性大。入院诊断:(1)食入条盖盔孢菌中毒,急性肝衰竭,凝血功能异常,血小板减低;(2)低蛋白血症。

1.3 救治经过

入院后根据《中国含鹅膏毒肽蘑菇中毒临床诊断治疗专家共识》^[3],予以乙酰半胱氨酸 600 mg(每天 1 次)口服抗氧化、水飞蓟宾 140 mg(每天 3 次)口服拮抗鹅膏毒素摄取及抗氧化、谷胱甘肽 2.4 g 联合多烯磷脂酰胆碱 930 mg(每天 1 次)静脉滴注保肝、血必净 50 mL(每天 2 次)静脉滴注清除炎症介质、血液净化[双重血浆分子吸附系统(DPMAS)+血浆置换(PE)]及补液促代谢、营养支持、补充凝血因子、改善凝血功能、补充人血白蛋白、稳定内环境等对症支持治疗。患者入院后连续 9 h 无尿,全身水肿,予以连续肾脏替代疗法(CRRT)治疗。患者病程中血小板计数最低 $7 \times 10^9/L$ (当地医院考虑不排除肝素抗凝所致),合并凝血功能异常,先后予以输注血小板、冷沉淀及新鲜冰冻血浆提升血小板及纠正凝血功能异常。先后经 3 次 PE + DPMAS + CRRT(均予枸橼酸局部抗凝)治疗后,入院第 4 天(病程第 9 天),复查谷丙转氨酶 324.8 U/L,谷草转氨酶、乳酸

脱氢酶正常,白蛋白 32 g/L,总胆红素 193.15 $\mu\text{mol/L}$,结合胆红素 92.51 $\mu\text{mol/L}$,血小板计数 $49 \times 10^9/L$,腹部 CT 提示腹腔及盆腔广泛积液较前减少,胆囊壁、右腹区小肠壁水肿较前减轻,肝脏及双侧肾脏肿胀较前减轻。后于入院第 10 天转入普通病房继续治疗,并康复出院。

2 讨论

鹅膏毒肽广泛存在于自然界的多种蘑菇中,如鹅膏属、盔孢伞属和环柄菇属等,属于环形多肽类毒素,主要由消化道吸收进入人体。鹅膏毒肽化学性质稳定,进食后不被胃酸和酶降解,毒性非常强, LD_{50} 为 0.2 ~ 0.6 mg/kg^[4],可导致肝、肾坏死。它的毒理机制是高效抑制真核细胞 RNA 聚合酶 II,抑制哺乳动物蛋白合成,导致肝细胞和肾细胞溶解坏死^[4]。鹅膏毒肽相对分子质量较小,约为 870.97 ~ 919.95^[5],蛋白结合率低,与灌流器内的活性炭或树脂具有很高的亲和力,因此除了基础的洗胃、导泻、液体复苏等治疗外,血液净化在鹅膏毒肽中毒患者的治疗中有着举足轻重的作用,能够显著减轻毒素对人体健康的损害,保证患者安全度过危险期,同时改善患者预后^[6]。

本例患者鹅膏毒肽致肝衰竭诊断明确,胆红素进行性升高,并出现胆酶分离,持续无尿,全身水肿,有血液净化指征,笔者所在科室选择的血液净化治疗方式为 PE + DPMAS + CRRT。而血液净化治疗中,抗凝方式的选择至关重要。抗凝药物选择不合适,抗凝剂量不足或者过量,都会对治疗效果产生直接不利的影响。血液净化的抗凝方式主要有肝素抗凝、低分子肝素抗凝、无肝素抗凝及枸橼酸局部抗凝等。肝素、低分子肝素抗凝效果明显,但因其可能诱发出血及血小板减少等不良反应^[7],对肝衰竭患者尤其是已经出现严重血小板减少的肝衰竭患者可能造成生命危险。本例患者在院外进行了 3 次血浆置换,均为肝素抗凝,治疗期间查血小板数量进行性下降,最低时仅 $7 \times 10^9/L$ (患者入当地医院时血小板数量正常,既往无肝脏及血液系统基础疾病),到笔者所在医院时血小板计数仅 $10 \times 10^9/L$,当地医院考虑不排除肝素相关性血小板减少,同时合并凝血功能障碍,故再次进行血液净化时,对肝素抗凝有所顾忌。无肝素抗凝对该类患者虽然安全,但在缓慢、长时间的血液净化治疗(如该患者进行的 PE + DPMAS + CRRT)中效果并不理想,发生凝血风险高,临床开展起来比较困难。枸橼酸抗凝为体外抗凝,不影响体内凝血机制,对血小板数量

也没有明显影响,可明显降低出血风险及肝素相关性血小板减少症,而且枸橼酸在人体内代谢后可成为正常物质,并不影响危重症患者的预后^[8-11]。但危重症伴肝衰竭的患者代谢枸橼酸的能力较差,故对于肝衰竭这类危重患者仍存在一定风险,如代谢紊乱,甚至枸橼酸聚积等。刘大为等^[12]在《重症血液净化》中指出,在有肝功能异常及休克、缺氧的患者中应用枸橼酸抗凝是否安全,目前仍存在争议。陈香美^[13]在《血液净化标准操作规程(2021 版)》中明确提出枸橼酸抗凝的禁忌证为:严重肝功能障碍、严重低氧血症($PO_2 < 60 \text{ mmHg}$)和/或组织灌注不足、代谢性碱中毒及高钠血症的患者,禁用枸橼酸局部抗凝,但存在明确的活动性出血性疾病、明显出血倾向、合并肝素诱发的血小板减少症,活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)明显延长和国际标准化比值(INR)显著增加的患者,推荐枸橼酸局部抗凝。Slowinski 等^[14]在研究中纳入了 133 例使用枸橼酸抗凝连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)治疗的患者,并根据血浆胆红素基线水平将其分为肝功能正常组(48 例)、轻度肝衰组(43 例)及重度肝衰组(42 例),结果发现 3 组患者中,严重酸中毒、碱中毒、低钙血症及高钙血症的发生率并无统计学差异($P > 0.05$),仅有 3 例患者出现枸橼酸代谢异常的表现,滤器使用时间达到 72 h 的比例超过了 96%。因此,他们认为,枸橼酸局部抗凝在肝衰竭患者中使用是安全的。Kramer 等^[15]研究也发现,危重症伴肝衰竭的患者仍具有一定程度的枸橼酸代谢能力,因此枸橼酸抗凝在肝衰竭患者中的应用仍存在一定优势。急性肾损伤合并肝硬化或肝衰竭患者在行肾脏替代治疗或人工肝治疗时,枸橼酸抗凝具有较好的可行性及安全性^[11]。最终本次治疗选择了枸橼酸局部抗凝,治疗过程中严密监测血气分析、血清总钙及离子钙浓度及肝肾功能等指标,未发生枸橼酸聚积,也未加重肝脏损害。

综上所述,本例患者出现肝衰竭合并凝血功能障碍、血小板严重减少,采用了双重血浆分子吸附系统(DPMAS)+ 血浆置换(PE)+ 连续肾脏替代疗法(CRRT)的血液净化治疗方式,治疗时间长,为避免管路凝血及血栓形成,保证血液净化的顺利进行,需进行抗凝治疗。因此,合适的抗凝方式是保证血液净化得以顺利实施的重要条件之一。对肝衰竭患者进行血液净化时,面对肝素抗凝出血高风险和枸橼酸代谢障碍的两难选择,可尝试突破枸橼酸禁忌证的限制,适当放宽指征,权衡利弊,选择一种既能达到抗凝效果,又能保证患者安全的有效抗凝方式。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] BERGER K J, GUSS D A. Mycotoxins revisited: part I [J]. J Emerg Med, 2005, 28(1): 53-62.
- [2] FEINFELD D A, ROSENBERG J W, WINCHESTER J F. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal [J]. Sem Dial, 2006, 19(5): 358-362.
- [3] 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.
- [4] WALTON JONATHAN. The cyclic peptide toxins of amanita and other poisonous mushrooms [M]. Cham: Springer International Publishing, 2018.
- [5] 陈学国, 常靖, 邹波, 等. 常见毒草毒素中毒与检测技术研究进展[J]. 刑事技术, 2020, 45(6): 622-629.
- [6] 钟蓉. CRRT 联合血浆置换在毒蕈中毒患者治疗中的效果观察[J]. 中国农村卫生, 2019, 11(21): 74-75.
- [7] ZARBOCK A, KÜLLMAR M, KINDGEN-MILLES D, et al. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(16): 1629-1639.
- [8] ZHANG Z H, NI H Y. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(1): 20-28.
- [9] 王冠, 蒋波, 姜健, 等. Meta 分析: 连续性肾替代治疗中枸橼酸抗凝与肝素抗凝方法的比较 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(6): 644-648.
- [10] LIU C, MAO Z, KANG H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 144.
- [11] 马元吉, 白浪, 唐红. 局部枸橼酸抗凝在人工肝治疗肝衰竭中的应用研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(6): 532-535.
- [12] 刘大为, 杨荣利, 陈秀凯. 重症血液净化[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [13] 陈香美. 血液净化标准操作规程(2021 版)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2021.
- [14] SLOWINSKI T, MORGERA S, JOANNIDIS M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the liver citrate anticoagulation threshold (L-CAT) observational study [J]. Crit Care, 2015, 19: 349.
- [15] KRAMER L, BAUER E, JOUKHADAR C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2003, 31(10): 2450-2455.

收稿日期: 2023-04-20