

## 综述

## 横纹肌溶解型毒蘑菇中毒的研究进展

杨莹<sup>1,2</sup>, 蒋臻<sup>2</sup>, 唐郭<sup>2</sup>, 姚蓉<sup>2</sup>

(1. 成都医学院第二附属医院·核工业416医院, 四川 成都 610051;

2. 四川大学华西医院急诊科, 四川 成都 610041)

**摘要:** 毒蘑菇中毒是我国食源性疾病中病死率最高的一类急症, 已成为我国最严重的食品安全问题之一, 目前对于导致横纹肌溶解的毒蘑菇报道较少。因此, 本文对横纹肌溶解型毒蘑菇中毒相关文献进行综述, 针对其中毒机制及治疗现状进行分析, 以期为提高临床诊治水平提供帮助。

**关键词:** 毒蘑菇中毒; 横纹肌溶解; 亚稀褶红菇; 油黄口蘑

**中图分类号:** R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2024)05-0635-04

**DOI:** 10.13590/j.cjfh.2024.05.019

## Research progress on rhabdomyolytic mushroom poisoning

YANG Ying<sup>1,2</sup>, JIANG Zhen<sup>2</sup>, TANG Guo<sup>2</sup>, YAO Rong<sup>2</sup>

(1. Emergency Department, The Second People's Hospital Affiliated to Chengdu Medical College·Nuclear Industry 416 Hospital, Sichuan Chengdu 610051, China; 2. Emergency Department, West China Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

**Abstract:** Poisonous mushroom poisoning is a type of acute disease with the highest mortality rate among foodborne diseases in China. It has become one of the most serious food safety problems in China. Currently, there are few reports on mushrooms that cause rhabdomyolysis. Therefore, this article reviews the relevant literature on rhabdomyolytic mushroom poisoning. And its poisoning mechanism and treatment status is analyzed to provide assistance for improving clinical diagnosis and treatment level.

**Key words:** Poisonous mushroom poisoning; rhabdomyolytic; *Russula subnigricans*; *Tricholoma equestre*

毒蘑菇中毒是我国食源性疾病中病死率最高的一类急症, 已成为我国最严重的食品安全问题之一<sup>[1]</sup>。毒蘑菇中毒后临床表现复杂多样, 与摄入毒蘑菇的类型及所含毒素密切相关。超过 90% 的毒蘑菇中毒患者首先出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道表现, 继而出现不同器官功能障碍。根据主要靶器官的不同, 毒蘑菇中毒可被分急性肝损型、急性肾衰竭型、溶血型、横纹肌溶解型、胃肠炎型、神经精神型、光过敏皮炎型等不同临床类型<sup>[2]</sup>。横纹肌溶解(Rhabdomyolysis)是指创伤、缺血、药物、毒物、代谢因素以及感染使得肌膜的稳定性和完整性发生

改变, 肌细胞内容物如肌酸激酶短时间大量释放入血, 造成组织和器官损伤<sup>[3-4]</sup>。目前研究发现横纹肌溶解型毒蘑菇中毒以亚稀褶红菇(*Russula subnigricans*)为主, 油黄口蘑(*Tricholoma equestre*)也偶尔会出现中毒报道<sup>[5-6]</sup>, 其高致死率严重威胁人类健康。近年来, 毒蘑菇中毒事件虽得到广泛关注, 但迄今对于横纹肌溶解型关注较少。因此, 本文对横纹肌溶解型毒蘑菇中毒相关文献进行综述, 针对其中毒机制及治疗现状进行分析, 以期为提高临床诊治水平提供帮助。

## 1 流行病学分析

中国疾病预防控制中心数据显示, 横纹肌溶解型毒蘑菇中毒所致死亡率高, 其中亚稀褶红菇是三大致死性毒蘑菇之一, 死亡率超过 50%<sup>[7]</sup>。2020 年我国上报毒蘑菇中毒事件 676 起, 涉及 1 715 例患者, 总死亡率 1.45%, 其中横纹肌溶解型涉及 11 起事件 32 例患者, 4 人死亡, 死亡率为 12.5%, 均由亚稀褶红菇中毒引起<sup>[8]</sup>。2021 年上报 327 起毒蘑菇

收稿日期: 2023-04-20

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0273); 四川省卫生健康厅重点项目(18ZD002); 四川省自然科学基金面上项目(2022NSFSC0669)

作者简介: 杨莹 女 主治医师 研究方向为急诊中毒

E-mail: 18030487143@163.com

通信作者: 姚蓉 女 教授 研究方向为急诊中毒

E-mail: yaorong@whscu.cn

中毒事件,涉及923例患者,总死亡率2.17%,其中横纹肌溶解型涉及16起事件50例患者,6人死亡,死亡率为12%<sup>[9]</sup>。2022年上报482起毒蘑菇中毒事件,涉及1332例患者,总死亡率2.1%,其中横纹肌溶解型涉及15起事件44人,6人死亡,死亡率为13.6%<sup>[10]</sup>。泰国一项纳入41例肌毒性毒蘑菇中毒患者的研究显示,33人出现横纹肌溶解<sup>[11]</sup>,其中毒蘑菇种类为亚稀褶红菇及油黄口蘑。2001年《新英格兰杂志》首次报道法国12例患者因进食油黄口蘑后导致横纹肌溶解,其中3人死亡,通过提取油黄口蘑的子实体喂食小鼠后观察到相同的结果<sup>[12]</sup>。此后,在波兰、立陶宛等地同样发现因进食油黄口蘑而导致横纹肌中毒的病例<sup>[13]</sup>,先后共21例患者因进食油黄口蘑导致横纹肌溶解,其中5例患者死亡,死亡率为23.8%<sup>[14]</sup>。

## 2 横纹肌溶解型毒蘑菇常见类型

### 2.1 亚稀褶红菇

亚稀褶红菇(*Russula subnigricans*)又称亚黑红菇、亚稀褶黑菇等,隶属于真菌界(Fungi)担子菌门(Basidiomycota)伞菌纲(Agaricomycetes)红菇目(Russulales)红菇科(Russulaceae)红菇属(*Russula*)<sup>[15]</sup>。该菌主要分布于美国、中国和日本,每年7~8月份生长于阔叶林地上或混交林地上<sup>[16]</sup>,我国主要分布于甘肃、山东、安徽、湖南、江西、福建、台湾、广东、广西、贵州、云南和海南等地<sup>[5]</sup>。亚稀褶红菇是目前已知红菇属中唯一导致横纹肌溶解的剧毒致命蘑菇<sup>[7]</sup>。

### 2.2 油黄口蘑

油黄口蘑(*Tricholoma flavovirens*)又称油口蘑(*Tricholoma equestre*)、油蘑、“canari”(法国)、“riddarmusseron”(瑞典)、“shimokoshi”(日本)、“manonhorseback”(美国)、“yellow-knightfungus”(美国),隶属于真菌界(Fungi)担子菌门(Basidiomycota)伞菌纲(Agaricomycetes)伞菌目(Agaricales)口蘑科(Tricholomataceae)。该菌分布于欧洲、北美、中亚和日本<sup>[14]</sup>,国内主要分布于云南、四川、青海、广西等地。早期油黄口蘑被认为是一种可食用菌,直到2001年BEDRY R<sup>[12]</sup>首次报道油黄口蘑中毒导致横纹肌溶解,此后一些国家明确将油黄口蘑列为有毒蘑菇,但是仍然有一些亚洲、欧洲和北美的国家认为其是可食用的<sup>[17]</sup>。波兰的一项研究发现10名志愿者食用300g油黄口蘑后只出现恶心、腹泻等轻微胃肠道症状,并未出现横纹肌溶解症状,因此,该研究认为健康人群合理食用油黄口蘑是可行的<sup>[18]</sup>。不同研究结果的差异可能与不同地域蘑菇成分差

异、食用方法及食用剂量等因素有关,油黄口蘑致横纹肌溶解的主要成分及剂量有待进一步研究明确。

### 2.3 其他

有报道显示,食用灰棕口蘑(*T. terreum*)、白纽扣蘑菇双孢蘑菇(*Agaricus bisporus*)和牛肝菌属的牛肝菌(*Boletus edulis*)、变形疣柄牛肝菌(*Leccinum*)也可引起横纹肌溶解<sup>[18]</sup>。在喂食高剂量食用蘑菇的小鼠中观察到血浆肌酸激酶浓度明显增加,出现横纹肌溶解,包括牛肝菌(*Boletus edulis*)、香菇(*Lentinula edodes*)、鸡油菌(*Cantharellus cibarius*)、绵地花菌(*Albatrellus ovinus*)、变形疣柄牛肝菌(*Leccinum versipelle*)、栗褐褐牛肝菌(*Imleria badia*)、金针菇(*Flammulina velutipes*)<sup>[19-22]</sup>。

## 3 中毒机制及临床表现

已证实亚稀褶红菇中含有多种毒素,Takahashi等从亚稀褶红菇中分离出6种氯化苯醚,分别命名为Russuphelin A、B、C、D、E和F<sup>[23]</sup>。体外试验显示,Russuphelin A对多种实体瘤细胞具有细胞毒性,Russuphelin B、C和D对P388白血病细胞具有细胞毒性<sup>[23]</sup>。MATSUURA等<sup>[24]</sup>、杨艳与邵瑞飞<sup>[25]</sup>发现环丙-2-烯羧酸(cycloprop-2-ene carboxylic acid)是造成亚稀褶红菇中毒的致死性毒素,该物质化学性质不稳定,容易挥发和聚合,中毒后导致横纹肌溶解,但其具体中毒机制尚不清楚,可能不是直接作用于肌细胞导致横纹肌溶解,而是通过触发一系列生化反应造成肌细胞内ATP消耗,导致细胞内不受调节钙增加,进而导致肌细胞分解。因其不稳定且易挥发,毒素测定及分离困难,相关机制研究有限。日本一项研究分离出另一种亚稀褶红菇的毒性标志物:环丙烯乙酰基-(R)-肉碱(cyclopropylacetyl-(R)-carnitine),该物质化学性质稳定,易于分离后识别及检测<sup>[26]</sup>。油黄口蘑引起横纹肌溶解可能与其促进炎症反应有关,但具体致病机制尚不清楚,据推测其毒性效应并不具有物种特异性,而可能与食用量相关<sup>[27]</sup>。

中毒后患者早期主要表现为恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,潜伏期多为10 min至2 h不等,后逐渐出现乏力、四肢酸痛,尤其是大腿部肌肉疼痛无力,伴胸闷、出汗、恶心呕吐、尿色深、肌红蛋白尿等症状,多无发热。实验室检查可发现血清肌酸激酶、肌红蛋白、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶明显高于正常值<sup>[14,27-28]</sup>。一些研究发现,亚稀褶红菇中毒可导致出现严重心肌损伤、心律失常等,表现为心悸、胸闷、胸痛等,检查发现肌钙蛋白升高,心电图可表现为窦性心动过速、室上性心动

过速、ST段改变,重症患者可出现急性肾功能衰竭、意识丧失、心脏骤停及死亡<sup>[11,13]</sup>。

#### 4 横纹肌溶解型毒蘑菇中毒的检测方法

快速准确地鉴定蘑菇毒种,对于预防、源头调查、准确有效地治疗毒蘑菇中毒具有重要意义。目前,毒蕈种类的鉴定主要通过形态证据、分子生物学和毒素分析来进行。形态学鉴定需要真菌分类学的专业知识,由于物种多样性,形态相似,公众很难区分有毒种和可食用种,有时甚至是真菌学家也难以鉴别。目前毒蘑菇中毒的毒物检测方法包括:化学显色检测法、薄层层析法、放射免疫法、酶联免疫法、环介导等温扩增法、高效液相色谱法及液相色谱-质谱法、DNA条形码技术等<sup>[7,29]</sup>。近年来,应用内转录间隔区片段测序与比对的蘑菇分子鉴定为蘑菇鉴定提供了可靠的手段<sup>[1]</sup>,已被应用于检测亚稀褶红菇<sup>[7]</sup>。到目前为止,在所有关于油黄口蘑的体内毒理学研究中,蘑菇样品均是根据它们的形态特征而不是分子分析来识别的<sup>[14]</sup>。

#### 5 横纹肌溶解型毒蘑菇中毒的治疗及预后

目前针对横纹肌溶解型毒蘑菇中毒缺乏特异性拮抗剂,治疗上以促进毒物排泄和肾脏替代治疗为主,包括早期洗胃、导泻、水化、碱化尿液、利尿及血液净化等治疗<sup>[3,11]</sup>。针对毒蘑菇中毒所致横纹肌溶解进行血液净化的最佳时机及方式尚缺乏推荐。有研究发现对于横纹肌溶解,连续静脉-静脉血液透析滤过(Continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)较血液滤过治疗对患者预后的效果更为明显<sup>[30]</sup>。云南大学附属医院急诊医学部报道2例亚稀褶红菇中毒并发横纹肌溶解,予以洗胃、导泻及CVVHDF治疗后1例好转出院,但另1例死亡。

横纹肌溶解型毒蘑菇中毒后患者可出现高钾、低钙等电解质紊乱,严重者出现急性肾衰竭、呼吸衰竭、心律失常、休克等<sup>[16]</sup>。其中,亚稀褶红菇中毒所致死亡率约12%。迄今为止,关于油黄口蘑的研究较少,以病例报道形式居多,如2002年、2009年波兰分别报道2例及4例油黄口蘑继发横纹肌溶解患者,其中2例出现呼吸衰竭需呼吸机治疗,最终1例患者死于急性呼吸衰竭,其余患者经治疗后好转出院<sup>[31-32]</sup>;2004—2013年立陶宛报道7例油黄口蘑后中毒患者,其中1例死亡<sup>[13]</sup>。根据波兰及立陶宛地区的报道,先后共21例患者因进食油黄口蘑导致横纹肌溶解,其中5例患者死亡,死亡率为23.8%<sup>[14]</sup>。

综上,横纹肌溶解型毒蘑菇中毒主要以亚稀褶

红菇及油黄口蘑中毒多见。目前关于横纹肌溶解型毒蘑菇中毒的研究相对较少,其具体中毒机制尚不明确,治疗上以对症支持为主,死亡率较高。下一步迫切需要开展更多的基础及临床研究,明确导致横纹肌溶解的具体毒素及损伤机制,进而制定早期诊断和特异性干预策略。

#### 参考文献

- [1] 卢中秋,洪广亮,孙承业,等.中国蘑菇中毒诊治临床专家共识[J].临床急诊杂志,2019,20(8):583-598.  
LU Z Q, HONG G L, SUN C Y, et al. Chinese clinical guideline for the diagnosis and treatment of mushroom poisoning [J]. Journal of Clinical Emergency, 2019, 20(8): 583-598.
- [2] JANATOLMAKAN M, JALILIAN M, REZAEIAN S, et al. Mortality rate and liver transplant in patients with mushroom poisoning: A systematic review & meta-analysis [J]. Heliyon, 2023, 9(1): e12759.
- [3] 靳衡,刘起辉,孙可可,等.横纹肌溶解症常见并发症及治疗进展[J].天津医药,2023,51(3):329-332.  
JIN H, LIU Q H, SUN K K, et al. Advances in complications and management of rhabdomyolysis [J]. Tianjin Medical Journal, 2023, 51(3): 329-332.
- [4] BOSCH X, POCH E, GRAU J M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 361(1): 62-72.
- [5] 李海蛟,章铁哲,刘志涛,等.云南蘑菇中毒事件中的毒蘑菇物种多样性[J].菌物学报,2022,41(9):1416-1429.  
LI H J, ZHANG Y Z, LIU Z T, et al. Species diversity of poisonous mushrooms causing poisoning incidents in Yunnan Province, southwest China [J]. Mycosystema, 2022, 41(9): 1416-1429.
- [6] WENNIG R, EYER F, SCHAPER A, et al. Mushroom poisoning [J]. Deutsches Arzteblatt International, 2020, 117(42): 701-708.
- [7] LONG P, JIANG Z J, HE Z M, et al. Development of a loop-mediated isothermal amplification assay for the rapid detection of *Russula subnigricans* and *Russula japonica* [J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 918651.
- [8] LI H, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Mushroom poisoning outbreaks—China, 2020 [J]. China CDC weekly, 2021, 3(3): 41.
- [9] LI H J, ZHANG H S, ZHANG Y Z, et al. Mushroom poisoning outbreaks—China, 2021 [J]. China CDC Weekly, 2022, 4(3): 35-40.
- [10] LI H J, ZHANG Y Z, ZHANG H S, et al. Mushroom poisoning outbreaks—China, 2022 [J]. China CDC Weekly, 2023, 5(3): 45-50.
- [11] TRAKULSRICHAI S, JEERATHEEPATANONT P, SRIAPHA C, et al. Myotoxic mushroom poisoning in Thailand: Clinical characteristics and outcomes [J]. International Journal of General Medicine, 2020, 13: 1139-1146.
- [12] BEDRY R, BAUDRIMONT I, DEFFIEUX G, et al. Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis [J]. New England Journal of Medicine, 2001, 345(11): 798-802.

- [13] LAUBNER G, MIKULEVIČIENĖ G. A series of cases of rhabdomyolysis after ingestion of *Tricholoma equestre* [J]. Acta Medica Lituanica, 2016, 23(3): 193-197.
- [14] RZYMSKI P, KLIMASZYK P. Is the yellow knight mushroom edible or not? A systematic review and critical viewpoints on the toxicity of *Tricholoma equestre* [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2018, 17(5): 1309-1324.
- [15] 李国杰, 文华安. 中国红菇属分类研究进展[J]. 菌物学报, 2009, 28(2): 303-309.
- LI G J, WEN H A. Research of prospects on taxonomy of the *Russula* in China [J]. Mycosystema, 2009, 28(2): 303-309.
- [16] LEE P T, WU M L, TSAI W J, et al. Rhabdomyolysis: An unusual feature with mushroom poisoning [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2001, 38(4): e17.1-e17.5.
- [17] BÉDRY R, GROMB S. Intoxications specific to the Aquitaine region [J]. La Revue De Medecine Interne, 2009, 30(7): 640-645.
- [18] KLIMASZYK P, RZYMSKI P. The yellow knight fights back: Toxicological, epidemiological, and survey studies defend edibility of *Tricholoma equestre* [J]. Toxins, 2018, 10(11): 468.
- [19] MUSTONEN A M, MÄÄTTÄNEN M, KÄRJÄ V, et al. Myo- and cardiotoxic effects of the wild winter mushroom (*Flammulina velutipes*) on mice [J]. Experimental Biology and Medicine, 2018, 243(7): 639-644.
- [20] NIEMINEN P, KÄRJÄ V, MUSTONEN A M. Myo- and hepatotoxic effects of cultivated mushrooms in mice [J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(1): 70-74.
- [21] NIEMINEN P, KÄRJÄ V, MUSTONEN A M. Indications of hepatic and cardiac toxicity caused by subchronic *Tricholoma flavovirens* consumption [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(2): 781-786.
- [22] NIEMINEN P, MUSTONEN A M, KIRSI M. Increased plasma creatine kinase activities triggered by edible wild mushrooms [J]. Food and Chemical Toxicology, 2005, 43(1): 133-138.
- [23] LIN S, MU M, YANG F, et al. *Russula subnigricans* poisoning: From gastrointestinal symptoms to rhabdomyolysis [J]. Wilderness & Environmental Medicine, 2015, 26(3): 380-383.
- [24] MATSUURA M, SAIKAWA Y, INUI K, et al. Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning [J]. Nature Chemical Biology, 2009, 5(7): 465-467.
- [25] 杨艳, 邵瑞飞. 蘑菇中毒机制研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(8): 675-678.
- YANG Y, SHAO R F. Research progress on the mechanism of mushroom poisoning [J]. Journal of Clinical Emergency, 2020, 21(8): 675-678.
- [26] MATSUURA M, KATO S, SAIKAWA Y, et al. Identification of cyclopropylacetyl-(R)-carnitine, a unique chemical marker of the fatally toxic mushroom *Russula subnigricans* [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2016, 64(6): 602-608.
- [27] NIEMINEN P, MUSTONEN A M. Toxic potential of traditionally consumed mushroom species—a controversial continuum with many unanswered questions [J]. Toxins, 2020, 12(10): 639.
- [28] 宿瑶瑶, 陈彬, 许辉, 等. 浙江省长兴县一起误食毒蘑菇中毒事件调查 [J]. 中国食品卫生杂志, 2019, 31(5): 493-497.
- SU Y Y, CHEN B, XU H, et al. Investigation on poisoning by mistaken eating of poisonous mushroom in Changxing Country, Zhejiang province [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2019, 31(5): 493-497.
- [29] 高洁, 王楠, 谢瑞彬, 等. 常见有毒蘑菇毒素检测方法研究进展 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(9): 406-418.
- GAO J, WANG N, XIE R B, et al. Research advances on detection method of common mushroom toxins [J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2022, 22(9): 406-418.
- [30] 郭俊芝, 谢媛, 刘涛, 等. 亚稀褶红菇的中毒机制及治疗现状的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2023, 43(2): 167-168.
- GUO J Z, XIE Y, LIU T, et al. Research progress on toxic mechanism and treatment of *Russula subnigricans* [J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2023, 43(2): 167-168.
- [31] CHODOROWSKI Z, WALDMAN W, SEIN ANAND J. Acute poisoning with *Tricholoma equestre* [J]. Przegląd Lekarski, 2002, 59(4-5): 386-387.
- [32] ANAND J S, CHWALUK P, SUT M. Acute poisoning with *Tricholoma equestre* [J]. Przegląd Lekarski, 2009, 66(6): 339-340.