

蘑菇毒素毒性作用机制的研究进展

楚建芝¹, 崔琪¹, 杨树德¹, 伍国超¹, 程显好¹, 图力古尔², 张蕊^{1*}

1. 鲁东大学农学院, 山东省食用菌技术重点实验室, 山东省高等学校作物高产抗逆分子模块重点实验室, 山东 烟台 264025

2. 吉林农业大学 食药菌教育部研究中心, 吉林 长春 130118

摘要: 误食毒蘑菇导致的中毒事件是食物中毒中引起死亡的主要原因, 我国农村山区误食毒蘑菇中毒的事件时有发生。这些毒蘑菇中主要的毒素包括鹅膏毒肽类、鬼笔毒肽类、毒伞素类、丝膜菌毒素、毒蝇碱、鹿花菌素、鹅膏蕈氨酸、蝇蕈醇、毒蝇蕈胺、裸盖菌素类、鬼伞菌素、邻苯二甲酸二丁酯等, 不同的毒素作用于机体的机制不尽相同。根据中毒的症状大体可分为肝脏损害型、肾脏损害型、神经精神型、光过敏性皮炎型、胃肠类型、溶血型和横纹肌溶解型 7 种类型。主要对蘑菇毒素毒性作用机制的研究进展进行综述, 为深入了解毒蘑菇、蘑菇毒素及其蘑菇中毒机制提供参考依据。

关键词: 毒蘑菇; 蘑菇毒素; RNA 聚合酶; 鹅膏毒肽类; 鬼笔毒肽类; 毒伞素类; 丝膜菌毒素; 毒蝇碱; 鹿花菌素; 鹅膏蕈氨酸; 蝇蕈醇; 毒蝇蕈胺; 裸盖菌素类; 鬼伞菌素; 邻苯二甲酸二丁酯

中图分类号: R282.32 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)24-7925-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.24.030

Research progress on toxicity mechanism of mushroom toxins

CHU Jian-zhi¹, CUI Qi¹, YANG Shu-de¹, WU Guo-chao¹, CHENG Xian-hao¹, TOLGOR Bau², ZHANG Rui¹

1. Key Laboratory of Molecular Module-Based Breeding of High Yield and Abiotic Resistant Plants in Universities of Shandong, Shandong Key Laboratory of Edible Mushroom Technology, School of Agriculture, Ludong University, Yantai 264025, China

2. Engineering Research Center of Chinese Ministry of Education for Edible and Medicinal Fungi, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: The poisoning caused by poisonous mushroom is the leading cause of death in the food poisoning. In China's rural mountainous, poisoning events caused by poisonous mushroom were occurred occasionally. Main toxins in these poisonous mushrooms are amatoxins, phalloidins, virotoxins, orellanine, muscarine, gyromitrin, ibotenic acid, muscimol, muscarine, psilocybin, coprine, dibutyl phthalate, etc. Different toxins act on the body in different ways. According to the symptoms of poisoning, it can be divided into seven types, including liver damage type, renal damage type, neuropsychiatric type, photoallergic dermatitis type, gastrointestinal type, hemolysis type, and rhabdomyolysis type. In this paper, research progress on toxicity mechanism of mushroom toxins were reviewed, in order to provide reference for further study of poisonous mushroom, mushroom toxins and mechanism of mushroom poisoning.

Key words: poisonous mushroom; mushroom toxins; RNA polymerase; amatoxins; phalloidins; virotoxins; orellanine; muscarine; gyromitrin; ibotenic acid; muscimol; muscarine; psilocybin; coprine; dibutyl phthalate

在我国广袤的土地上, 生长着多种大型真菌, 其中有些物种具有毒性, 并且还不乏剧毒的种类。图力古尔等^[1]收录了 435 种毒蘑菇, 并列举了这些毒蘑菇中的毒素成分及中毒类型。陈作红等^[2]从中毒案例出发, 讨论了关于毒蘑菇中毒类型、毒素成

分、中毒诊断与治疗, 以及毒蘑菇形态特征与识别方面的问题, 为毒蘑菇及其蘑菇毒素的研究提供了详实的资料。目前文献报道的毒蘑菇种类大部分隶属于担子菌门^[3-4]。虽然众多专家学者对毒蘑菇识别及中毒防治有比较深入的研究, 但对蘑菇毒素中毒

收稿日期: 2022-08-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31200048); 烟台市重点研发计划项目 (2019XDHZ092); 烟台市校地融合发展项目 (2021XDRHXMPT09); 鲁东大学科研启动基金资助项目 (ZR2021013)

作者简介: 楚建芝 (1997—), 女, 硕士, 研究方向为药用菌生物学。E-mail: chu_jianzhi@163.com

*通信作者: 张蕊, 女, 博士, 副教授, 主要从事药用菌生物学研究。E-mail: zhlrui@163.com

机制的研究较少。担子菌门的毒菌主要集中在伞菌目 (Agaricales) 鹅膏属 *Amanita* Pers.、口蘑属 *Tricholoma* (Fr.) Staude、丝盖伞属 *Inocybe* (Fr.) Fr.、乳菇属 *Lactarius* Pers.、丝膜菌属 *Cortinarius* (Pers.) Gray、牛肝菌属 *Boletus* L.、红菇属 *Russula* Pers.、花褶伞属 *Panaeolus* (Fr.) Quél.、蘑菇属 *Agaricus* L. 以及环柄菇属 *Lepiota* (Pers.) Gray 中^[5-7]。鹅膏属是含有毒菌种类较多的属, 其中常见的剧毒种类有 7 种^[3,8]。然而, 每种毒蘑菇都含有多种毒素。目前主要的蘑菇毒素种类有鹅膏毒肽类、鬼笔毒肽类、毒伞素类、

丝膜菌毒素、毒蝇碱、鹿花菌素、鹅膏蕈氨酸、蝇蕈醇、毒蝇蕈胺、裸盖菌素类、鬼伞菌素、邻苯二甲酸二丁酯、环丙烯-2-烯羧酸等^[9], 化学结构见图 1。其中毒机制的研究成为研究热点。不同的毒素类型对应的中毒症状也不同, 根据中毒症状可分为肝脏损害型、肾脏损害型、神经精神型、光过敏性皮炎型、胃肠类型、溶血型和横纹肌溶解型 7 种类型, 其中肝脏损害型是引起严重中毒事件的主要原因^[10]。本文主要根据中毒后的症状为分类标准, 对不同蘑菇毒素毒性作用机制的研究进展进行综述。

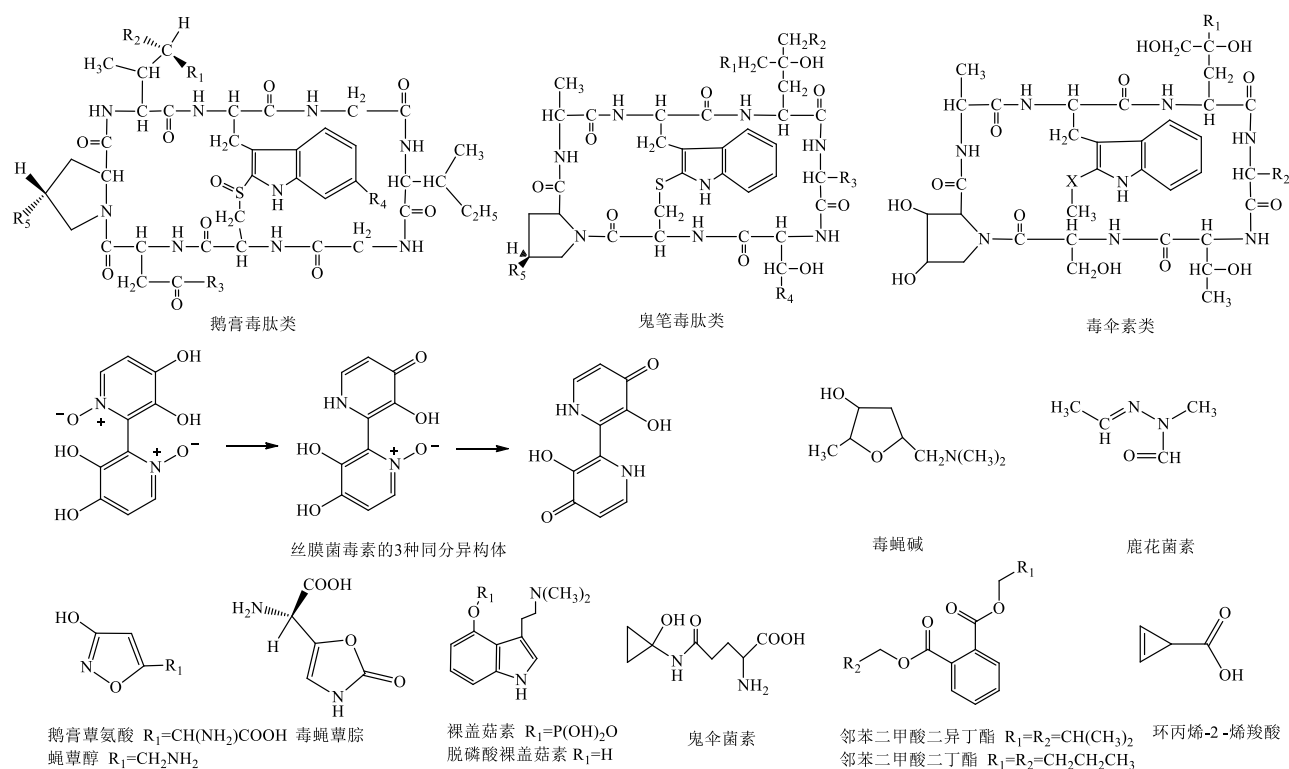


图 1 主要蘑菇毒素的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of main mushroom toxins

1 肝脏损害型

肝脏损害型的蘑菇毒素主要包括鹅膏毒肽类、鬼笔毒肽类、毒伞素类以及鬼伞菌素等。毒伞素和鹅膏毒肽通常合称为鹅膏毒环肽类毒素, 相对于鹅膏毒肽和鬼笔毒肽, 在鹅膏属毒蕈中毒伞素含量通常较少, 有时不能检出。

1.1 作用于肝脏的 RNA 聚合酶 II 的鹅膏毒肽类毒素

鹅膏毒肽类毒素是一类剧毒的毒素, 目前已分离鉴定出 9 种天然鹅膏毒肽类毒素^[9]。鹅膏毒肽类毒素主要存在于鹅膏属的部分有毒种类中, 也存在于盔孢伞属 *Galerina* Earle、环柄菇属和锥盖伞属

Conocybe Fayod 的一些物种中^[11]。鹅膏毒肽类毒素化学性质稳定, 很难破坏其结构而降低毒性, 易溶于甲醇、乙醇和水。这类毒素的半数致死量为 0.2~0.6 mg/kg, 属于剧毒性毒素, 潜伏期后一旦发作就会致命, 国内外在解毒方面做了大量的工作, 目前无特效药物进行根治^[12-15]。经过多年的研究, 人们证实了鹅膏毒肽类毒素进入人体后与 RNA 聚合酶 II 进行特异性的结合, 使 RNA 聚合酶 II 的活性降低甚至丧失^[16], 从而引起中毒。RNA 聚合酶是以 DNA 为模板合成 RNA 所必须的生物催化剂, 鹅膏毒肽与 RNA 聚合酶 II 特异性结合。尽管人们认识

到鹅膏毒肽类毒素使机体中毒主要是因为阻断了 RNA 聚合酶 II 的功能,但进一步中毒机制的研究进展缓慢。直到 2004 年, Gong 等^[17]发现鹅膏毒肽类毒素的中毒机制为该毒素从消化道进入肝脏,并反复作用于肝细胞的 RNA 聚合酶 II,使得鹅膏毒肽、RNA 聚合酶 II、DNA 模板和新生的 RNA 形成稳定的四元络合物,阻止 mRNA 的转录,从而抑制蛋白质的合成,最终导致细胞的死亡;此后, Brueckner 等^[18]和 Kaplan 等^[19]获得了结合 α -鹅膏毒肽的 RNA 聚合酶 II 的晶体结构^[18-19],使在分子水平上解释鹅膏毒肽类毒素的生理活性及其与蛋白特异性结合等问题成为可能。

张蕊等^[20]对 9 种鹅膏毒肽类毒素与 RNA 聚合酶 II 的相互作用机制进行了阐述,在分子水平上验证了鹅膏毒肽与 RNA 聚合酶 II 的特异性结合,其中 9 种鹅膏毒肽与 RNA 聚合酶 II 相互作用的强弱程度不同,结合能力越强则其毒性越大。Garcia 等^[21]运用分子对接、分子动力学及分子力学方法在分子水平上证实了 α -鹅膏毒肽通过对 RNA 聚合酶 II 中的触发环的直接相互作用影响了 RNA 聚合酶 II 的转录,最终导致 RNA 聚合酶 II 活性的丧失。

另外,研究表明当鹅膏毒肽中毒导致肝脏受到损坏后,乳酸脱氢酶增加、尿素等的合成也受到抑制^[13],而且通过 α -鹅膏毒碱引起的自由基增多会导致超氧化物歧化酶的产生,降低催化酶的活性,从而导致肝脏细胞代谢功能的紊乱^[22]。另一方面,研究表明鹅膏毒肽对多种肿瘤都有良好的抑制作用,鹅膏毒肽可能是今后研究抗肿瘤靶向药物的强有力工具^[23-25]。

1.2 作用于肝细胞激动蛋白的鬼笔毒肽及毒伞素类

鬼笔毒肽进入机体后如何引起中毒的报道最早由 Wieland 等^[26]提出,认为鬼笔毒肽类毒素及其衍生物作用于肝细胞中的纤维状肌动蛋白,并且抑制其解聚作用,进而引起机体中毒。肌动蛋白不仅是构成机体肌肉的主要成分,还可以作为细胞骨架蛋白而行使其重要的生物学功能。鬼笔毒肽刺激球形肌动蛋白的聚合,并且与形成聚合体的纤维状肌动蛋白紧密结合,稳定了纤维状肌动蛋白的刚性结构。然而,鬼笔毒肽与纤维状肌动蛋白具体结合模式的研究进展缓慢^[27-28]。此后,由于技术的限制,一直没有从分子水平获得鬼笔毒肽与蛋白的具体结合模式,直到 2005 年,随着 X 射线光衍射技术的进步, Oda 等^[29]获得了分辨率为 0.8 nm 的鬼笔毒肽-

纤维状肌动蛋白复合体的结构,初步确定了鬼笔毒肽在纤维状肌动蛋白上的结合位点,鬼笔毒肽结合在纤维状肌动蛋白 3 个亚基的连接部位,从而稳定了纤维状肌动蛋白的构象,目前,共鉴定出 8 种鬼笔毒肽类毒素^[9]。一旦鬼笔毒肽类毒素进入体内,在运输系统的作用下透过细胞膜进入肝细胞内,与肝细胞中脂质双层膜下面的纤维状肌动蛋白相互作用,引起细胞膜结构的改变,从而影响 Ca^{2+} 屏障的渗透性,进而干扰 Ca^{2+} 的体内平衡,最终导致肝细胞的损伤^[30-31]。另外,有研究表明鬼笔毒肽类毒素也会对肾脏造成损伤^[32]。

与鬼笔毒肽类毒素类似,毒伞素也不被肠胃吸收,如果进行注射才会有毒性,并且为快作用毒素,注射后很快发病。毒伞素通常被认为是由鬼笔毒肽类毒素转化而来的,只在鹅膏菌属的毒蕈中被发现,在其他种属的毒蕈中还未被检测到,目前共鉴定出 6 种毒伞素类毒素^[9]。毒伞素引起的中毒机制跟鬼笔毒肽非常类似,也是与纤维状肌动蛋白相互作用引起的中毒,因此毒伞素通常被看作鬼笔毒肽的类似物或衍生物,具体的中毒机制类似于鬼笔毒肽。

2 肾脏损害型

丝膜菌毒素也称奥来毒素,摄入丝膜菌毒素后,肾脏将受到损伤,损伤的期限为 2~14 d,丝膜菌毒素的中毒机制非常复杂,到目前为止还未阐述清楚,这与丝膜菌毒素在体内具有复杂的代谢途径相关。从丝膜菌毒素的化学结构上可以看出,双吡啶环的结构很容易产生异构体,而且相对上述几种毒素,它的化学性质更加活泼。目前得到的基本中毒机制为在完整的细胞体系中,丝膜菌毒素抑制蛋白、RNA 和 DNA 的合成,它的毒性主要来自丝膜菌毒素的代谢过程,代谢过程中由丝膜菌毒素氧化物生成的邻半醌阴离子促进了氧自由基的生成以及谷胱甘肽和抗坏血酸的消耗。在肾脏中存在的氧化丝膜菌毒素导致醌类物质的聚集,这些醌类化合物与生物组织共价相连,从而引起肾脏细胞的损伤^[33-34]。研究表明丝膜菌毒素对肾脏的近端小管上皮细胞具有专属性,而不影响其他器官,因此,丝膜菌毒素有望被应用于肾癌患者的治疗中^[35-36]。

另外,鹅膏菌属的毒蘑菇中还存在能引起急性肾衰竭的毒素,在我国及其他东亚国家引起急性肾损害的鹅膏菌种类都属于鹅膏属中的鳞鹅膏组^[2]。同为肾损害型的毒素,与丝膜菌毒素相比,这类毒素对肾脏的损伤是可逆的,且发病时间更早,摄入

后 1~72 h 出现呕吐、恶心、腹痛等肠胃症状，生化指标表现为血液中的尿酸、尿素氮和肌酐升高，少数出现肝脏参数异常，主要是白蛋白降低和丙氨酸氨基转移酶升高。临床表现为少尿或无尿。患者大多需要进行血液透析治疗。引起急性肾衰竭的毒素可能十分复杂，起初认为是 2-氨基-4,5-己二烯酸，并从鹅膏属真菌 *Amanita abrupta* 中提取到该物质，但随后的研究表明 *A. abrupta* 具有肝毒性而非肾毒性。目前，一些研究认为氨基己二烯酸是导致急性肾衰竭的实际毒素^[37-38]，对于其毒性作用机制的研究还需进一步的探索。

3 神经精神型

引起神经精神型症状的蘑菇毒素种类较多，主要包括毒蝇碱、鹿花菌素、鹅膏蕈氨酸、蝇蕈醇、毒蝇蕈胺以及裸盖菇素类毒素。

毒蝇碱是人类最早发现的蘑菇毒素，其热稳定性强，是一种拟副交感神经药物，作用类似于乙酰胆碱，但是它不能被乙酰胆碱酯酶分解，并且对机体的影响时间较长。毒蝇碱激活心脏、汗腺及平滑肌细胞中的乙酰胆碱受体，但不透过血脑屏障，不激活骨骼肌和自主神经系统的乙酰胆碱受体。通常摄食后数分钟到 2 h 发生，6~24 h 后症状减轻^[10]。典型的症状包括出汗、流涎、流泪、腹痛、腹泻、呕吐等。症状明显者可用阿托品进行治疗。

鹿花菌素是一种非常特殊的毒素，它溶于水，且有挥发性，加热时间足够或烘干后，鹿花菌素含量会下降。摄入体内后，鹿花菌素很快水解为甲基氮甲酰基胍，并进一步水解为单甲基胍，这种毒素的致死量范围狭窄，要么没有反应，要么就是致死剂量。中毒症状发生在摄食后 2~12 h，典型的症状发生在 6~8 h 后，通常的症状有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、中枢神经系统失调导致行动不能控制、眩晕、疲劳、发汗、说话含糊不清等症状^[5]。胍类毒素的中毒机制为其对黏膜造成刺激，与 5-磷酸吡哆醇反应生成脎，导致谷氨酸脱羧酶的活性降低和 γ -氨基丁酸的合成减少，引起红细胞中谷胱甘肽的减少以及肝脏中生物大分子（蛋白质、DNA 和 RNA）的损伤，这些损伤是通过甲基自由基产生过多造成的^[39-40]。动物实验表明，甲基胍是一种肿瘤诱导剂，口服鹿花菌素后将在老鼠体内形成甲基胍，这意味着鹿花菌素可能为致癌物，对健康造成损害，但进一步分子水平的作用机制还没有文献报道。

鹅膏蕈氨酸、蝇蕈醇和毒蝇蕈胺这类毒素作用

于中枢神经系统，引起肌肉痉挛、眩晕、产生幻觉，有催眠作用，进食 2 h 后，醒来时出现兴奋过度、多语，因此含有这种毒素的蘑菇被称为“迷幻蘑菇”。在毒蝇鹅膏等毒蕈中，所含有的鹅膏蕈氨酸和蝇蕈醇其实是异噁唑的衍生物，而蝇蕈醇是通过鹅膏蕈氨酸脱掉羧基形成的，它们热稳定性强，摄入这类毒素后，它们在体内不被破坏，会随尿液排出。鹅膏蕈氨酸激活 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体（学习和记忆过程中至关重要的受体），而蝇蕈醇是 γ -氨基丁酸的结构类似物，激活 γ -氨基丁酸 A 型受体（中枢神经系统中非常重要的受体），从而引起中枢神经系统的过度兴奋^[41]。值得注意的是因鹅膏蕈氨酸与蝇蕈醇中毒后，可使用镇静类药物缓解兴奋，但不可使用阿托品，因为阿托品与这些化合物存在相似的功效^[42]。此外，在一年不同季节中，毒蝇鹅膏的致幻能力有所差异，这可能与毒蝇鹅膏中鹅膏蕈氨酸与蝇蕈醇的相对含量不同有关^[43]。而对于另外一种毒素毒蝇蕈胺的毒理还未见报道。

裸盖菇素，又称盖伞素、赛洛西宾，化学名称为 4-磷酸-*N,N*-二甲基色胺。裸盖菇素类毒素（裸盖菇素、脱磷酸裸盖菇素、甲基裸盖菇素等）存在于裸盖菇属 *Psilocybe* (Fr.) P. Kumm. 和斑褶菇属 *Panaeolus* (Fr.) Quél 一些物种中，由于这类毒素具有致幻性，因此有人食用含裸盖菇素的蘑菇以寻求刺激。具有致幻作用的这些药物，通常为活性色胺类神经毒素，能引起人类或其他动物神经致幻性中毒，如果被不当使用会造成严重的后果，甚至是死亡，因此从 21 世纪 60 年代开始这类药物就受到严格的监管，很多地区列为违禁药物。通常这类神经毒素的结构属于吲哚生物碱类，其活性成分主要为裸盖菇素和脱磷酸裸盖菇素及其类似物^[44-46]。裸盖菇素及其衍生物与麦角酸二乙酰胺（当代最强烈的迷幻药）相似，是非常强的迷幻药，它们刺激中枢 5-羟色胺受体，阻塞周边 5-羟色胺受体，导致大脑各个功能部位之间信息互相传递的脱节，从而引起各种奇怪的幻觉^[47]。另一方面，由于裸盖菇素能够引起人意识状态的改变，激发情感，消退恐惧，低剂量裸盖菇素可以通过减少神经发生和改变海马神经元的传递促进恐惧的消退^[48]。由于其毒性不高，作用温和，裸盖菇素在急性应激障碍、广泛性焦虑障碍、癌症所致的焦虑障碍患者中的研究表明低剂量裸盖菇素具有降低焦虑、改善情绪等效果^[49]。因此，裸盖菇素很适合用于心理治疗，是一种很有潜

力的精神疾病诊断和治疗的药物^[50-54]。

4 光过敏性皮炎型

食药胶菌中普遍存在天然的邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)类化合物,如污胶鼓菌 *Bulgaria inquinans* (又名胶陀螺、猪拱嘴蘑)。在我国长白山地区,污胶鼓菌为深受人们喜爱的食用菌。但若在食用前处理不当或食用过多,则会引起光过敏性皮炎反应,通常会出现嘴巴肿胀、皮肤红斑,见光后光敏中毒反应加重等症状。包海鹰等^[55]研究发现邻苯二甲酸二异丁酯是胶陀螺中引起光敏中毒的主要活性成分,与碱反应可生成异丁醇,因此,当地居民在食用污胶鼓菌前常采用碱水浸泡的方法处理。但是,目前其食用后在机体内如何导致光过敏性皮炎反应的发生机制还未见报道。研究发现,DBP 也具有光敏毒性作用,尽管其详细的作用机制还不明确,但研究发现日光会促进 DBP 水解为邻苯二甲酸单丁酯(mono-*n*-butylphthalate, MBP),机体被 MBP 毒染后,会因光照时间的增加刺激其产生活性氧和丙二醛并抑制超氧化物歧化酶和谷胱甘肽的产生,活性氧与丙二醛含量升高会造成氧化应激反应,从而致使细胞损伤或死亡。其中,肝脏和肾脏中的 MBP 含量高于其他器官,因此,日光加剧了 MBP 对肝肾器官的损伤^[56-58]。

5 胃肠类型

引起胃肠症状的蘑菇毒素种类繁多,并且也是极为普遍的中毒类型。食用含有鬼伞菌素的蘑菇会引起胃肠症状,鬼伞菌素是鬼伞属的某些物种中所含有的物质,以毛头鬼伞为代表,这些蘑菇幼嫩时是美味的食用菌,但若摄入这些蘑菇后又饮酒就会引起中毒反应。目前关于鬼伞菌素的中毒机制还不明确,但至少可以确定的是鬼伞菌素及其代谢物能够抑制乙醛脱氢酶的活性。体外实验证实,鬼伞菌素不直接抑制乙醛脱氢酶,但鬼伞菌素的水解物 1-氨基环丙醇盐酸盐可以抑制乙醛脱氢酶,而乙醛脱氢酶在体内将乙醛转变为醋酸,若活性受到抑制,将导致体内乙醛代谢失调,引起乙醛在体内的集聚,导致的症状包括头疼、心悸、心跳过速、血压降低、恶心、呕吐、发汗等类似醉酒的症状,一般持续 2~4 h,也有的会持续 1~2 d,症状严重者(如交感神经影响严重者)可以服用普萘洛尔,如果血压过低可以用血管加压药物进行治疗^[59]。另外,由蘑菇毒素引起的中毒事件大多都会有肠胃炎的表现,随着时间的推移,后期才会出现肝肾等脏器的衰竭,因

此,误食有毒蘑菇后应及时就医,注意观察,切不可大意。

除了小分子毒素化合物,在有些真菌中还存在一些大分子的有毒物质,如毒蛋白,这些物质也能够引起胃肠道病症^[36-37]。

6 溶血型和横纹肌溶解型

研究发现卷边桩菇会引起溶血型中毒,推测其可能是由于蘑菇毒素进入人体后触发机体的免疫系统,在机体内形成免疫复合物后引起机体免疫反应,最终引发溶血。但是这类蘑菇毒素的具体结构尚未可知^[60]。

从亚稀褶红菇 *Russula subnigricans* Hongo 中分离得到的环丙基-2-烯羧酸会引起横纹肌溶解的症状,横纹肌溶解的发病机制是肌细胞内的三磷酸腺苷耗竭,导致细胞内的 Ca^{2+} 不受调控的增加,最终导致肌细胞解体。另外,在横纹肌溶解症发生时往往伴随高钙血症的发生^[61-62]。但化合物如何引起横纹肌溶解症的进一步作用机制还未见报道。

目前还没有中毒机制研究报道的蘑菇毒素有亚稀褶红菇毒素类、放线菌素类、吡嗪衍生物等^[63-68]。

7 蘑菇中毒后的防治策略

鉴于蘑菇中毒事件时有发生,而且一种毒蘑菇中可能存在多种蘑菇毒素,以及多种毒蘑菇中存在同种蘑菇毒素的现象。然而,中毒事件发生后通常很难鉴定到底是哪种蘑菇毒素引起的中毒,因此要想杜绝蘑菇中毒事件,首先要做好宣传工作,不吃不认识的野生蘑菇,即使是熟知的野生蘑菇也不能过量食用。在毒蘑菇引发的中毒事件中,不仅要高度重视致死性的毒蘑菇引发的中毒,即使是非致死性毒蘑菇引发的中毒也不能掉以轻心,一旦发生误食毒蘑菇事件,应及时就医。关于毒蘑菇中毒后的治疗策略,无论是哪种毒蘑菇中毒,首先应该进行催吐、腹泻、洗胃或活性炭吸附等途径的治疗,尽可能多地排出所摄入的蘑菇毒素,并将残留的蘑菇子实体、剩菜以及呕吐物等样本及时收集,以便检验人员更快地进行毒物检测,对症治疗。根据蘑菇中毒患者食用蘑菇的时间、种类以及对患者生命体征及器官功能损害的检测结果进行治疗。非致死性毒蘑菇中毒患者应在普通病房及时检测患者的生命体征以及器官功能,避免被如肝脏损害型毒蘑菇中毒引起的假愈期误导以及将中毒早期的胃肠道症状误认为肠胃炎,耽误救治^[69]。致命性毒蘑菇中毒患者则应及时送至重症监护病房,进行血液净化治疗、

药物应用、全身脏器治疗甚至是肝脏移植等一系列救治方法。目前,对于由鹅膏毒肽等肝脏损害型毒蘑菇中毒的患者来说,用药多为青霉素 G、水飞蓟宾以及 *N*-乙酰半胱氨酸等药物^[7,70-71],还可以用灵芝煎剂辅助治疗,研究表明灵芝中的代谢产物在保肝、护肝方面具有良好的功效^[72-74]。但是,目前并没有治疗毒蘑菇中毒的特效药。因此,加强识别常见毒菌、不食野生蘑菇等宣传在毒蘑菇中毒事件中尤为重要。

8 结语

以毒蘑菇中毒后的 7 种症状为分类标准,总结归纳了不同蘑菇毒素的毒性作用机制,并简述了毒蘑菇中毒的防治策略。自然界中存在的菌物种类繁多,每年都有新的物种被发现,而即使是已经熟知的物种,其中所含化学成分也非常复杂,还有很多未知成分。同样对于蘑菇毒素中毒机制的研究也是如此,从发现新的毒素到获得毒素的中毒机制往往需要几年甚至几十年的研究。因此,对于蘑菇毒素中毒机制方面的研究任重而道远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 图力古尔,包海鹰,李玉. 中国毒蘑菇名录 [J]. 菌物学报, 2014, 33(3): 517-548.
- [2] 陈作红,杨祝良,图力古尔. 毒蘑菇识别与中毒防治 [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 13-73.
- [3] 陈作红. 2000 年以来有毒蘑菇研究新进展 [J]. 菌物学报, 2014, 33(3): 493-516.
- [4] 陈作红,张志光,张天晓. 鹅膏菌属真菌 RAPD 分析及亲缘关系的研究 [J]. 菌物系统, 2000, 19(1): 51-55.
- [5] Lima A D, Costa F R, Carvalho G N, *et al.* Poisonous mushrooms: A review of the most common intoxications [J]. *Nutr Hosp*, 2012, 27(2): 402-408.
- [6] 卯晓岚. 中国毒菌物种多样性及其毒素 [J]. 菌物学报, 2006, 25(3): 345-363.
- [7] 丁彦怀. 毒蘑菇毒素及其毒性机理 [J]. 微生物学通报, 1994, 21(1): 62-63.
- [8] Chen Z H, Zhang P, Zhang Z G. Investigation and analysis of 102 mushroom poisoning cases in Southern China from 1994 to 2012 [J]. *Fungal Divers*, 2014, 64(1): 123-131.
- [9] Gonmori K, Fujita H, Yokoyama K, *et al.* Mushroom toxins: A forensic toxicological review [J]. *Forensic Toxicol*, 2011, 29(2): 85-94.
- [10] Puschner B, Wegenast C. Mushroom poisoning cases in dogs and cats: Diagnosis and treatment of hepatotoxic, neurotoxic, gastroenterotoxic, nephrotoxic, and muscarinic mushrooms [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2018, 48(6): 1053-1067.
- [11] Hu J S, Zhang P, Zeng J, *et al.* Determination of amatoxins in different tissues and development stages of *Amanita exitialis* [J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(13): 2664-2667.
- [12] Roberts D M, Hall M J, Falkland M M, *et al.* *Amanita phalloides* poisoning and treatment with silibinin in the Australian Capital Territory and New South Wales [J]. *Med J Aust*, 2013, 198(1): 43-47.
- [13] Tsao D C, Park N J, Nag A, *et al.* Prolonged α -amanitin treatment of cells for studying mutated polymerases causes degradation of DSIF160 and other proteins [J]. *RNA*, 2012, 18(2): 222-229.
- [14] Ahishali E, Boynuegri B, Ozpolat E, *et al.* Approach to mushroom intoxication and treatment: Can we decrease mortality? [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(2): 139-145.
- [15] Ward J, Kapadia K, Brush E, *et al.* Amatoxin poisoning: Case reports and review of current therapies [J]. *J Emerg Med*, 2013, 44(1): 116-121.
- [16] Bartolomei M S, Corden J L. Localization of an alpha-amanitin resistance mutation in the gene encoding the largest subunit of mouse RNA polymerase II [J]. *Mol Cell Biol*, 1987, 7(2): 586-594.
- [17] Gong X Q, Nedialkov Y A, Burton Z F. α -Amanitin blocks translocation by human RNA polymerase II [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27422-27427.
- [18] Brueckner F, Cramer P. Structural basis of transcription inhibition by α -amanitin and implications for RNA polymerase II translocation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(8): 811-818.
- [19] Kaplan C D, Larsson K M, Kornberg R D. The RNA polymerase II trigger loop functions in substrate selection and is directly targeted by α -amanitin [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(5): 547-556.
- [20] 张蕊,杨树德,程显好,等. 鹅膏毒肽与 RNA 聚合酶 II 相互作用的分子机制研究 [J]. 菌物学报, 2012, 31(5): 727-735.
- [21] Garcia J, Carvalho A T P, Dourado D F A R, *et al.* New in silico insights into the inhibition of RNAP II by α -amanitin and the protective effect mediated by effective antidotes [J]. *J Mol Graph Model*, 2014, 51: 120-127.
- [22] Li Y X, Tan L, Li H, *et al.* An artificial receptor fabricated by target recognition determinant imprinting for selective capture of α -amanitin [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1324: 190-197.
- [23] Riede I. Switch the tumor off: From genes to *Amanita* therapy [J]. *Am J Biomed Res*, 2013, 1(4): 93-107.

- [24] Figueroa-Vazquez V, Ko J, Breunig C, *et al.* HDP-101, an anti-BCMA antibody-drug conjugate, safely delivers amanitin to induce cell death in proliferating and resting multiple myeloma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(2): 367-378.
- [25] Moldenhauer G, Salnikov A V, Lüttgau S, *et al.* Therapeutic potential of amanitin-conjugated anti-epithelial cell adhesion molecule monoclonal antibody against pancreatic carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(8): 622-634.
- [26] Wieland T, Faulstich H. Amatoxins, phallotoxins, phallolysin, and antamanide: The biologically active components of poisonous *Amanita* mushrooms [J]. *CRC Crit Rev Biochem*, 1978, 5(3): 185-260.
- [27] Faulstich H, Zobeley S, Heintz D, *et al.* Probing the phalloidin binding site of actin [J]. *FEBS Lett*, 1993, 318(3): 218-222.
- [28] Kobayashi N, Endo S, Kobayashi H, *et al.* Comparative study on the conformation of phalloidin, viroisin, and related derivatives in aqueous solution [J]. *Eur J Biochem*, 1995, 232(3): 726-736.
- [29] Oda T, Namba K, Maéda Y. Position and orientation of phalloidin in F-actin determined by X-ray fiber diffraction analysis [J]. *Biophys J*, 2005, 88(4): 2727-2736.
- [30] Bonnet M S, Basson P W. The toxicology of *Amanita virosa*: The destroying angel [J]. *Homeopathy*, 2004, 93(4): 216-220.
- [31] Li C, Oberlies N H. The most widely recognized mushroom: Chemistry of the genus *Amanita* [J]. *Life Sci*, 2005, 78(5): 532-538.
- [32] 刘佳, 叶建方, 周贻兵, 等. 裂皮鹅膏毒素成分分析及致小鼠脏器改变 [J]. *卫生研究*, 2021, 50(1): 143-145.
- [33] Nagaraja P, Thangavelu A, Nair H, *et al.* Successful living related kidney transplantation for end-stage renal failure caused by orellanine syndrome [J]. *QJM*, 2015, 108(5): 413-415.
- [34] Calviño J, Romero R, Pintos E, *et al.* Voluntary ingestion of *Cortinarius* mushrooms leading to chronic interstitial nephritis [J]. *Am J Nephrol*, 1998, 18(6): 565-569.
- [35] Buval L, Hedman H, Khramova A, *et al.* Orellanine specifically targets renal clear cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91085-91098.
- [36] Yin X, Yang A A, Gao J M. Mushroom toxins: Chemistry and toxicology [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(18): 5053-5071.
- [37] 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.
- [38] Wang H, Wang Y, Shi F F, *et al.* A case report of acute renal failure caused by *Amanita neoovoidea* poisoning in Anhui Province, Eastern China [J]. *Toxicon*, 2020, 173: 62-67.
- [39] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi: An overview [J]. *Toxicon*, 2003, 42(4): 339-349.
- [40] Michelot D, Toth B. Poisoning by *Gyromitra esculenta*: A review [J]. *J Appl Toxicol*, 1991, 11(4): 235-243.
- [41] Falandysz J, Lipka K, Mazur A. Mercury and its bioconcentration factors in fly agaric (*Amanita muscaria*) from spatially distant sites in Poland [J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2007, 42(11): 1625-1630.
- [42] Flament E, Guitton J, Gaulier J M, *et al.* Human poisoning from poisonous higher fungi: Focus on analytical toxicology and case reports in forensic toxicology [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(12): 454.
- [43] Lee M R, Dukan E, Milne I. *Amanita muscaria* (fly agaric): From a shamanistic hallucinogen to the search for acetylcholine [J]. *J R Coll Physicians Edinb*, 2018, 48(1): 85-91.
- [44] Kamata T, Nishikawa M, Katagi M, *et al.* Direct detection of serum psilocin glucuronide by LC/MS and LC/MS/MS: Time-courses of total and free (unconjugated) psilocin concentrations in serum specimens of a “magic mushroom” user [J]. *Forensic Toxicol*, 2006, 24(1): 36-40.
- [45] Horita A, Weber L J. Dephosphorylation of psilocybin in the intact mouse [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1962, 4: 730-737.
- [46] 李琦, 李海蛟, 章轶哲, 等. 致幻毒蘑菇卵囊裸盖菇化学成分研究初探 [J]. *菌物学报*, 2022, 41(10): 1704-1715.
- [47] Halberstadt A L, Koedood L, Powell S B, *et al.* Differential contributions of serotonin receptors to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens in mice [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(11): 1548-1561.
- [48] Catlow B J, Song S J, Paredes D A, *et al.* Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning [J]. *Exp Brain Res*, 2013, 228(4): 481-491.
- [49] Young S N. Single treatments that have lasting effects: Some thoughts on the antidepressant effects of ketamine and botulinum toxin and the anxiolytic effect of psilocybin [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2013, 38(2): 78-83.
- [50] Griffiths R R, Richards W A, McCann U, *et al.* Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance [J]. *Psychopharmacology*, 2006, 187(3): 268-283.

- [51] Vollenweider F X, Vollenweider-Scherpenhuyzen M F, Bähler A, *et al.* Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action [J]. *Neuroreport*, 1998, 9(17): 3897-3902.
- [52] Mahapatra A, Gupta R. Role of psilocybin in the treatment of depression [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2017, 7(1): 54-56.
- [53] Erritzoe D, Roseman L, Nour M M, *et al.* Effects of psilocybin therapy on personality structure [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 138(5): 368-378.
- [54] Johnson M W, Griffiths R R. Potential therapeutic effects of psilocybin [J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(3): 734-740.
- [55] 包海鹰, 李志军, 杨树东, 等. 胶陀螺光敏毒性成分 [J]. 菌物学报, 2019, 38(1): 117-126.
- [56] Jurczuk M, Moniuszko-Jakoniuk J, Brzóska M M. Involvement of some low-molecular thiols in the peroxidative mechanisms of lead and ethanol action on rat liver and kidney [J]. *Toxicology*, 2006, 219(1/2/3): 11-21.
- [57] 王立蓉, 孟桂霞. 还原型谷胱甘肽治疗肝细胞损伤的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(11): 849-850.
- [58] 李志军, 包海鹰. 邻苯二甲酸二丁酯的光敏毒性作用及机制 [J]. 食品科学, 2019, 40(21): 156-162.
- [59] Haberl B, Pfab R, Berndt S, *et al.* Case series: Alcohol intolerance with Coprine-like syndrome after consumption of the mushroom *Lepiota aspera* (Pers. Fr.) Quél., 1886 (Freckled Dapperling) [J]. *Clin Toxicol*, 2011, 49(2): 113-114.
- [60] Winkelmann M, Stangel W, Schedel I, *et al.* Severe hemolysis caused by antibodies against the mushroom *Paxillus involutus* and its therapy by plasma exchange [J]. *Klin Wochenschr*, 1986, 64(19): 935-938.
- [61] Lin S D, Mu M Y, Yang F W, *et al.* *Russula subnigricans* poisoning: From gastrointestinal symptoms to rhabdomyolysis [J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26(3): 380-383.
- [62] Cho J T, Han J H. A case of mushroom poisoning with *Russula subnigricans*: Development of rhabdomyolysis, acute kidney injury, cardiogenic shock, and death [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(7): 1164-1167.
- [63] Takahashi A, Agatsuma T, Matsuda M, *et al.* Russuphelin A, a new cytotoxic substance from the mushroom *Russula subnigricans* Hongo [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(12): 3185-3188.
- [64] Zhou Z Y, Shi G Q, Fontaine R, *et al.* Evidence for the natural toxins from the mushroom *Trogia venenata* as a cause of sudden unexpected death in Yunnan Province, China [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(10): 2368-2370.
- [65] Suzuki T, Igarashi K, Dohra H, *et al.* A new omics data resource of *Pleurocybella porrigens* for gene discovery [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69681.
- [66] Matsuura M, Saikawa Y, Inui K, *et al.* Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning [J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(7): 465-467.
- [67] Lashuel H A, Lansbury P T Jr. Are amyloid diseases caused by protein aggregates that mimic bacterial pore-forming toxins? [J]. *Q Rev Biophys*, 2006, 39(2): 167-201.
- [68] Chang S T. The world mushroom industry: Trends and technological development [J]. *Int J Med Mushr*, 2006, 8(4): 297-314.
- [69] 王亚云, 何亚萍, 王澈, 等. 毒蘑菇中毒致急性肝衰竭 1 例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 2022, 35(2): 133-135.
- [70] 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.
- [71] 刘德明, 王伟, 王佩贤, 等. 水飞蓟宾对 α -鹅膏毒肽所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 155-159.
- [72] 谢溢坤, 张静, 余茜, 等. 灵芝多糖类成分及其生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5414-5429.
- [73] 叶丽云, 孟国良, 吴龙月, 等. 灵芝子实体多糖对小鼠急性酒精肝损伤预防的代谢组分析 [J]. 菌物学报, 2021, 40(9): 2376-2389.
- [74] 夏志宇, 刘协红, 邹联洪, 等. 灵芝酸 A 对 α -鹅膏毒肽诱导的 L02 肝细胞损伤的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(24): 3346-3349.

[责任编辑 崔艳丽]