

临床药师参与多学科协作救治7例野生蘑菇中毒患者的实践^Δ

汪燕^{1*},王宏¹,李海蛟²,王旭³,方海琴^{4#}(1.安徽医科大学附属安庆医院药剂科,安徽安庆 246003;2.中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所,北京 100050;3.安徽医科大学附属安庆医院肾内科,安徽安庆 246003;4.国家食品安全风险评估中心,北京 100021)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2403-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.23

摘要 目的:探讨临床药师在多学科协作诊疗工作中的模式。方法:描述我院临床药师在参与多学科协作诊疗救治7例毒蘑菇中毒患者过程中担负的职责及发挥的作用。结果与结论:在多学科协作诊疗小组内,临床药师的主要工作内容包括参与诊疗方案的制订、采集野生蘑菇样本、联络专家鉴定菌种、查文献分析可能的中毒机制为临床提供循证医学证据、调整优化患者治疗用药方案、开展关于毒蘑菇知识的科普宣教活动、预防管理药品不良反应以提高患者在整个诊疗过程中的用药依从性,并在患者血液透析后肝功能无明显改善的情况下提出了使用复方益肝灵胶囊的建议,最终患者症状明显减轻,痊愈出院。由此,临床药师通过为临床治疗方案提供理论支持,优化临床治疗方案,为后续的病例治疗提供了有价值的参考,在多学科协作诊疗工作中可以发挥重要作用。

关键词 毒蘑菇;中毒;救治;临床药师;多学科协作

Practice of Clinical Pharmacists Participating in Multidisciplinary Collaboration in the Treatment of 7 Wild Mushroom Poisoning Patients

WANG Yan¹, WANG Hong¹, LI Haijiao², WANG Xu¹, FANG Haiqin³(1.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anhui Anqing 246003, China; 2.National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 3.Dept. of Nephrology, the Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anhui Anqing 246003, China; 4. National Food Safety Risk Assessment Center, Beijing 100021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the mode of clinical pharmacists participating in multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment. METHODS: The responsibilities and functions of clinical pharmacists participating in multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment for 7 poisonous mushroom poisoning patients were described. RESULTS & CONCLUSIONS: In multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment group, the main job content of clinical pharmacists included participation in the formulation of therapy plan, collection of wild mushroom sample, contactation of experts for identifying strains, review of literature and analysis of possible poisoning mechanisms to provide evidence for clinical, adjustment and optimization of treatment drug regimens for patients, carrying out of popular science propaganda activities on poisonous mushrooms, prevention and management of adverse drug reactions to improve medication compliance of patients, providing the suggestions that using Compound yiganling capsule when there was no significant improvement in liver function after hemodialysis, and all patients were cured and discharged from the hospital finally. So, clinical pharmacists could provide theoretical support for clinical treatment, optimize the clinical treatment plan, provide a valuable reference for follow-up treatment, play an important role in multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment.

KEYWORDS Poisonous mushrooms; Poisoning; Treatment; Clinical pharmacist; Multidisciplinary collaboration

安庆市位于安徽省西南部,该地区多山区、丘陵,生态环境良好、植被生长茂盛、气候温暖湿润。每年夏秋两季野生蘑菇生长旺盛,当地民众好采集食用,因而时有野生蘑菇中毒事件发生。2016年10—11月,安徽医科大学附属安庆医院(以下简称“我院”)相继收治误食野生毒蘑菇中毒的7例患者,由于野生毒蘑菇中毒发病急、病情进展迅速、发病机制复杂,需要在短时间内制订

合理有效的治疗方案。经我院医务科组织,临时成立了由院内肾内科、重症医学科、药剂科、护理部、检验科及院外真菌学专家组成的多学科协作诊疗小组。笔者拟通过总结临床药师在7例野生蘑菇中毒所致急性肾功能衰竭患者的救治过程中发挥的作用,探讨临床药师参与多学科协作诊疗工作的新模式。

1 临床资料

此次误食野生蘑菇中毒患者7例,男性2例,女性5例,年龄34~80岁,平均(59±14.79)岁,均为安庆市太湖县农民。陆续入院时间为2016年10月29日至11月10日,经患者辨认,均食用了当地称为“面粉菇”的野生蘑菇,发病时间为误食野生蘑菇3~72 h左右,均在当地

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.31501814)

*副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:674311661@qq.com

#通信作者:副研究员,博士。研究方向:毒理学。E-mail:fang-haiqin@cfsa.net.cn

医院治疗1~2 d后症状加重转入我院就诊。初期中毒症状表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道反应,随后出现少尿、无尿症状,均诊断为急性肾功能衰竭伴急性肝功能损伤,其中有1例为重症患者,病例相关阳性生化指标(最高值)见表1。所有患者经积极治疗后均痊愈出院,住院病程7~17 d,平均(12±3.61) d。

表1 7例患者入院时相关阳性生化指标(最高值)

Tab 1 Related positive biochemical indexes of 7 cases at admission (the maximum value)

病例序号	尿素氮, mmol/L	肌酐, μmol/L	尿酸, μmol/L	尿量, mL/24 h	丙氨酸转氨酶, IU/L	乳酸脱氢酶, IU/L
1	12.82	681	466	10	314	2 278
2	19.05	570	409	480	98	988
3	20.49	927	572	20	202	2 393
4	25.43	861	441	110	70	939
5	40.92	1 245	625	0	76	1 633
6	43.77	1 717	722	950	34	708
7	13.86	613	417	600	212	1 132

2 治疗过程及临床药师的参与

2.1 治疗过程

2.1.1 一般治疗方案 患者就诊后,给予托拉塞米20 mg静脉推注,促进毒素排泄及保护肾功能;及时给予葡萄糖补液,吸氧,补充能量,维持水和电解质平衡;心电监护,定期检查肾功能、肝功能、血凝等生化指标。由于患者同时伴有恶心、呕吐等消化道症状,采用托烷司琼止吐、泮托拉唑抑酸护胃等对症治疗。

2.1.2 血液透析 患者入院后立即给予血液透析,透析频次为每周3次,根据血肌酐指标决定透析停止的时间。血液透析是目前野生蘑菇致急性肾功能衰竭最有效的血液净化手段^[1-3]。血液透析可以清除体内过多的水分和毒素,纠正高钾血症和代谢性酸中毒以稳定机体的内环境,有利于维生素、蛋白质及其他营养物质的摄入,促进肾损伤细胞的修复和再生。

2.1.3 解毒剂复方益肝灵胶囊的应用 患者肝功能指标在透析后没有明显改善,临床药师查阅文献后建议给予含水飞蓟宾的复方益肝灵胶囊解毒护肝。水飞蓟宾用于解毒时剂量推荐为50~60 mg/(kg·d),复方益肝灵胶囊以水飞蓟宾计算每粒含量为80 mg,给予患者1日6次,每次8粒,饭后口服,用药至患者肝功能指标恢复到正常水平。7例患者使用复方益肝灵胶囊后,可逆性急性肾功能损伤得到恢复,肝、肾功能相关指标呈进行性下降,最终均痊愈出院。患者出院前肝、肾功能相关指标转归情况见表2。

2.2 临床药师参与的工作

2.2.1 成为多学科协作诊疗小组中的一员 由于此次治疗野生蘑菇中毒患者是以治疗急性肾功能损伤为主的综合诊疗,我院成立了以肾内科医师为核心,重症医学科医师、临床药师、检验科技师、护理人员等院内人员及院外真菌学专家组成的多学科协作诊疗组,以方便患者的诊治、管理及随访,并根据协作诊疗小组的组织结

构明确各成员职责分工。多学科协作诊疗小组组织结构图见图1,组内各成员职责分工见表3。

表2 7例患者出院前肝、肾功能相关指标转归情况

Tab 2 Outcome of related liver and kidney function indexes of 7 cases before discharge

病例序号	尿素氮, mmol/L	肌酐, μmol/L	尿酸, μmol/L	尿量, mL/24 h	丙氨酸转氨酶, IU/L	乳酸脱氢酶, IU/L
1	5.90	168	105	1 000	15	222
2	8.20	167	196	2 500	18	224
3	8.50	224	154	1 500	18	240
4	5.40	126	98	1 600	20	179
5	18.10	185	155	2 000	41	259
6	7.47	182	109.7	1 900	54	170
7	5.60	144	171	1 900	18	297

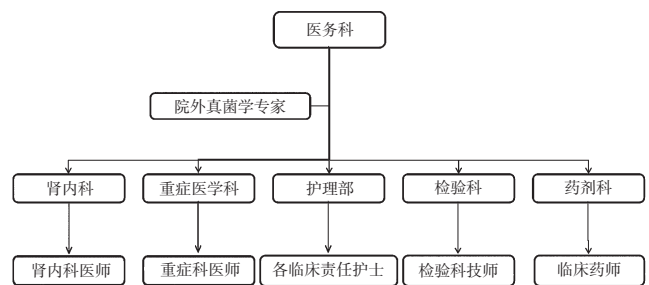


图1 多学科协作诊疗小组组织结构图

Fig 1 Organizational chart of multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment team

表3 多学科协作诊疗小组各成员职责分工

Tab 3 Roles of different members form multidisciplinary collaboration diagnosis and treatment team

团队成员	职责分工
医务科	组建跨学科蘑菇中毒救治团队,协调诊疗的全过程,决策诊疗小组的重大问题
肾内科	具体实施蘑菇中毒诊疗过程,确定治疗方案,具体处理诊疗过程中出现的问题
重症医学科	抢救急危重症患者,为发生多器官功能障碍患者进行治疗和器官功能支持
药剂科	指定临床药师参与诊疗的全过程,提供药学以及与临床药学相关的服务,收集临床相关资料为科研提供数据库
检验科	为中毒患者开通各种标本的检测绿色通道,及时提供包括微生物、临床免疫、血液、体液以及输血相关项目的检测结果
护理部	设立各科室蘑菇中毒救治责任护士,为每例患者制订个性化护理计划并实施
院外真菌学专家	鉴定可疑毒蘑菇种类,毒素成分分析,后续毒理学研究,指导中毒诊疗救治方案

2.2.2 中毒蘑菇样本的采集 于第1例患者入院后次日,我院临床药师在患者家属带领下前往安庆市太湖县新仓镇采集可疑毒蘑菇样本。临床药师准备了采样设备、工具和材料,在采样前对样本生长环境、生长状态、样本的全貌及菌盖、菌褶、菌柄、菌环、菌托等局部的细节特征进行了拍照;观察记录蘑菇的形态特征后进行标本采集,采集过程保持标本的完整性,特别注意标本菌环、菌托的完整性,详细填写标本记录标签;采集完成后使用鼓风式烘箱将鲜标本在不低于45℃的条件下烘干至恒质量得干标本,为后续的蘑菇标本鉴定做准备。

2.2.3 蘑菇种类的鉴定 在采集现场,拍下蘑菇样本照片及记录下蘑菇详细的形态特征,以电子邮件的方式请

国家疾病预防控制中心的真菌学专家做蘑菇种类的初步鉴定。形态学鉴定确定中毒蘑菇为拟卵盖鹅膏菌(*Amanita neoovoidea* Hongo)^[4],后期的蘑菇分子生物学鉴定结果与此形态学鉴定结果一致。拟卵盖鹅膏菌一般生长于夏秋季的亚热带针叶林或针阔混交林地上,较明显的特征为成熟菌体菌柄被白色絮状至粉末状鳞片,基部腹鼓状至白萝卜状,有菌环,菌盖直径5~9 cm,新鲜蘑菇有不愉快的气味^[5]。该菌因为子实体被白色粉末,当地群众俗称“面粉菇”,经7例患者辨认后确认食用了此种蘑菇而导致中毒。拟卵盖鹅膏菌新鲜蘑菇子实体及干标本图片见图2、图3所示。



图2 拟卵盖鹅膏菌新鲜子实体图

Fig 2 Fresh basidiocarps of *Amanita neoovoidea*

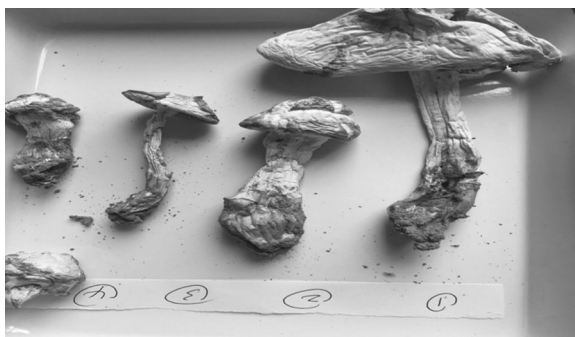


图3 拟卵盖鹅膏菌干标本图

Fig 3 Dried basidiocarps of *Amanita neoovoidea*

2.2.4 分析中毒机制 根据蘑菇鉴定的结果,临床药师查阅相关文献资料,分析可能的中毒机制,为临床治疗提供依据。拟卵盖鹅膏菌隶属于鹅膏属鳞鹅膏组,误食后可引起急性肾功能衰竭并伴有一定程度的急性肝损害。拟卵盖鹅膏菌中毒引起急性肾功能衰竭的有毒成分可能为2-氨基-4,5-己二烯酸(2-amino-4,5-hexadienoic acid),该毒素对几内亚猪的致死剂量为100 mg/kg,有关其中毒机制尚不清楚^[1]。文献记载中毒患者肝、肾功能损害一般在误食1~4 d后出现,主要表现为肝功能中度受损及急性肾小管间质肾病、少尿或无尿、肌酐和尿素氮急剧升高^[6-7],其中血清肌酐值为鹅膏毒肽中毒的重要检测指标^[8]。此次我院收治的中毒患者临床症状及各项生化指标与文献^[6-7]描述相符。

2.2.5 宣教培训 我院派出2名临床药师和1名医师赴野生蘑菇中毒地,了解当地村民野生蘑菇的采食情况,

对民众科普宣传有毒野生蘑菇知识,在山林路口等醒目位置张贴图片,提示此种野生蘑菇有毒;通过微信等网络平台发布此次中毒事件的过程,提醒广大民众勿食用野生蘑菇,谨防中毒事件的再次发生;并对当地的乡村医师进行蘑菇中毒救治知识的培训。通过科普宣教,将野生蘑菇中毒的防控延伸到社区,当地民众对野生蘑菇中毒的认识得到了提高。据了解,2017年该地区未出现因误食拟卵盖鹅膏菌中毒的病例。

3 临床药师参与的作用

3.1 临床药师在多学科诊疗协作小组内的职责

医务科主任担任多学科协作诊疗组组长,临床药师参加诊疗组,其工作地点主要在肾内科,担任诊疗组联络秘书,当病区出现蘑菇中毒患者,联络救治组会诊,全程干预每一例蘑菇中毒患者的诊疗过程。临床药师的主要工作内容为:①参与诊疗方案的制订。②采集野生蘑菇样本及样本处理。③联络院外真菌学专家鉴定菌种。④查文献分析可能的中毒机制,为临床提供循证医学证据。⑤调整优化患者治疗用药方案:建议使用含水飞蓟宾的复方益肝灵胶囊保肝。⑥开展关于毒蘑菇知识的科普宣教活动。⑦预防管理药品不良反应,提高患者在整个诊疗过程中的用药依从性:部分患者服用复方益肝灵胶囊后消化道症状加重,告知其应饭后服用并增加饮水可减轻不良反应症状;部分患者吞服时胶囊破裂导致口感苦涩,告知其胶囊应整粒吞服。

3.2 调整给药方案

临床药师查阅文献^[9-12]后得知,水飞蓟宾在造成急性肝损害型鹅膏菌中毒的临床应用中取得了很好的效果,拟卵盖鹅膏菌中毒可引起急性肾功能衰竭,也会造成肝功能发生一定损害,有些文献中也有使用水飞蓟素的报道^[1,13],对于鹅膏菌中毒引起肝功能损伤的患者,水飞蓟素是目前已知的最有效的解毒药物之一,水飞蓟素的护肝作用机制主要包括:①具有酚类的化学结构,可稳定自由基及活性氧类,有抗氧化活性以减少自由基对肝细胞膜的直接损伤;②通过影响细胞内的谷胱甘肽来阻止细胞膜的磷脂过氧化,从而维持肝细胞膜的完整,阻止肝毒性物质进入肝细胞实现对肝细胞的保护作用;③通过其在肝内的代谢刺激肝细胞、激活核糖RNA的生物合成,促进膜蛋白的合成,及时修复受损的细胞膜^[14]。水飞蓟素是从野生植物蓟中提取的有效药用成分的总称,主要包含水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟亭等,在水飞蓟素中,水飞蓟宾含量最高且活性作用也最强,在一些欧洲国家,水飞蓟宾已被批准为专门治疗鹅膏菌中毒的药物^[1]。复方益肝灵胶囊的主要成分为水飞蓟宾和五仁醇,五仁醇为中药五味子的提取物,也可显著降低肝损伤患者转氨酶水平,两者联合制成的复方制剂比水飞蓟宾单用能更有效地保护肝细胞功能、快速促进肝细胞的修复并提高肝解毒能力,因此临床药师建议本次毒蘑菇中毒患者使用复方益肝灵胶囊。

4 讨论

4.1 采集鉴定蘑菇的意义

由于患者在发病前有野生蘑菇摄食史,结合病史考虑为毒蘑菇中毒。根据多学科协作诊疗小组的分工,临床药师的任务之一为迅速采集可疑中毒蘑菇的样本,以确定可能导致中毒的蘑菇种类。我国已有的关于蘑菇中毒的文献绝大多数都只针对中毒症状进行描述而没有明确蘑菇种类,原因之一是在救治过程中缺少标本的采集和有效鉴定。采集形态保持完好的可疑野生蘑菇样本,由经验丰富的蘑菇分类学专家进行形态学鉴定是最为快速的蘑菇种类鉴别方法。临床药师具有扎实的药理学、生药学、植物化学等专业知识,能解决与药学相关专业的已知或潜在的问题,故对于蘑菇样本的采集处理及蘑菇形态特征的描述,较临床医师更具优势。在多学科协作团队中,临床药师通过采集样本,及时与真菌学专家进行沟通,这对于中毒患者的毒源鉴定、蘑菇中毒预防和中毒后针对性治疗具有重要意义。

4.2 宣教培训的必要性

在我国,误食野生蘑菇中毒是一项较为突出的公共卫生问题,临床药师到中毒事发地向当地民众宣传毒蘑菇知识,帮助民众提高识别毒蘑菇的能力,能减少误食野生毒蘑菇事件的再度发生。乡村医师是农村患者毒蘑菇中毒后的第一救治人,但多数乡村医师缺乏对毒蘑菇的认识,导致患者错过了最佳的治疗时机。通过对乡村医师救治蘑菇中毒知识技能的培训,可提高其诊断治疗水平,为中毒患者得到有效救治赢得时间。在多学科协作诊疗团队中,临床药师的药学服务向公共卫生领域延伸,这为临床药师今后的工作方向找到了一个新的切入点。

4.3 临床药师在多学科协作模式中的积极作用

野生毒蘑菇中毒目前没有特效治疗药物,死亡率极高^[2],多学科协作模式可以在最短时间内保证患者得到全面的治疗。与传统的工作模式有所不同,临床药师根据对蘑菇种类进行鉴定,通过有效的途径分析中毒机制,可为临床治疗方案提供理论支持,并优化临床治疗方案,为后续的病例治疗提供了有价值的参考。7例患者治疗结果表明,临床药师建议使用的复方益肝灵胶囊在治疗毒蘑菇中毒致急性肝肾功能损害中是有效的,这有助于提升临床药师在多学科协作诊疗团队中的地位,临床药师从现有证据的使用者转变为证据的创造者^[15]。临床药师深入临床一线开展工作,利用扎实的药学相关知识,提供药物治疗依据,是临床药师在多学科协作团队工作中努力的新方向。

多学科协作模式是以患者为中心,以多学科团队专业技术力量为基础,为患者提供及时、有效的治疗方案的工作模式。从7例野生蘑菇中毒患者成功救治的案例中发现,临床药师借助多学科协作平台,在中毒蘑菇品种的鉴定、中毒机制的分析、治疗方案的优化及实验研究基础等方面具有优势。临床药师第一时间留存处理

患者的尿样、血样,积极参与拟卵盖鹅膏菌毒理研究(目前该鹅膏菌的毒性成分分析、动物毒理研究尚在进行,研究结果将另文发表),可获得更有价值的治疗信息和研究成果。临床药师在参与多学科协作诊疗模式中,可以利用自己的科研实验基础,从临床工作中发现科研思路、培养科研素养,提高临床药师科研能力,解决临床问题。综上,7例蘑菇中毒患者的成功救治为临床药师在多学科协作诊疗中新的工作模式提供了参考。

参考文献

- [1] 陈作红,杨祝良,图力古尔,等.毒蘑菇识别与中毒防治[M].北京:科学出版社,2016:40-41.
- [2] 杨建兵,袁惠芬.中西药联合血液净化成功救治急性毒蘑菇中毒11例[J].中国中医急症,2012,22(9):1490-1491.
- [3] 张涛,李海燕,谭术兰,等.血液净化治疗毒蕈中毒81例临床分析[J].四川医学,2004,25(10):1132-1133.
- [4] 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.
- [5] 杨祝良.中国鹅膏科真菌图志[M].北京:科学出版社,2015:1-213.
- [6] 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.
- [7] ESPOSITO P, LA PORTA E, CALATRONI M, et al. Renal involvement in mushroom poisoning: the case of orellanus syndrome[J]. *Hemodial Int*, 2015, 19(4):E1-E5.
- [8] 李玉白,赵忠桂,刘劭钢.鹅膏毒肽对肾功能生化指标影响的实验研究[J].医学研究杂志,2006,35(5):54-55.
- [9] 刘俊芳,李旺鹏.水飞蓟宾酯化物的药理学研究进展[J].天津药学,2012,24(5):70-72.
- [10] 刘志刚,李雪玲,翁立冬,等.水飞蓟素药理学研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(10):91-93.
- [11] 张紫萍,凌汉新,刘青,等.水飞蓟煎剂治疗急性鹅膏肽类毒素致肝损伤的实验研究[J].今日药学,2014,24(1):11-14.
- [12] 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.
- [13] MONTANINI S, SINARDI D, PRATICÒ C, et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients[J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(12):1044-1047.
- [14] 李青权,周强,牛俊奇,等.水飞蓟素药理机制新进展及其临床价值再探讨[J].临床肝胆病杂志,2015,31(2):315-316.
- [15] 黄金柱,胡小刚,卢来春,等.国内63家“三甲”医院临床药师科研现状的调查分析[J].中国药房,2017,28(6):733-737.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-04-20)

(编辑:刘萍)