

张慧洁,杨根梦,王浩伟,等. 鹅膏毒肽中毒动物模型建立的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(8): 1078-1084.
Zhang HJ, Yang GM, Wang HW, et al. Research progress on the establishment of animal models of amanitin poisoning [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(8): 1078-1084.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.08.014

鹅膏毒肽中毒动物模型建立的研究进展

张慧洁[#], 杨根梦[#], 王浩伟, 曾晓锋^{*}, 李桢^{*}

(国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室/昆明医科大学法学院法医系, 昆明 650500)

【摘要】 蘑菇中毒是我国最严重的食品安全问题之一。90%以上蘑菇中毒致人死亡事件是因误食含鹅膏毒肽的蘑菇。目前,关于鹅膏毒肽毒理机制、毒代动力及中毒治疗研究众多,但缺乏不同目的动物模型建立的综述。因此,本文根据实验目的及内容对动物选用、毒药物类型、注射方式及剂量等多方面进行综述,旨在为建立鹅膏毒肽中毒动物模型提供理论依据和参考。

【关键词】 鹅膏毒肽;中毒;动物模型;毒代动力;中毒治疗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 08-1078-07

Research progress on the establishment of animal models of amanitin poisoning

ZHANG Huijie[#], YANG Genmeng[#], WANG Haowei, ZENG Xiaofeng^{*}, LI Zhen^{*}

(NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine/Department of Forensic Medicine, School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Corresponding author: ZENG Xiaofeng. E-mail: zxf2004033@163.com; LI Zhen. E-mail: lizhenlaura@126.com

【Abstract】 Mushroom poisoning is one of the most serious food safety problems in our country. More than 90% of deaths from mushroom poisoning are due to accidental ingestion of mushrooms containing amanitin. At present, many studies have focused on the toxicological mechanism, toxicokinetics, and treatment of amanitin poisoning, but comprehensive reviews on the establishment of animal models for various purposes are limited. Therefore, in accordance with the purpose and content of the experiment, this article reviews animal selection, types of poison and drugs, and injection method and doses to provide a theoretical basis and reference to establish animal models of amanitin poisoning.

【Keywords】 amanitin; poisoning; animal model; toxicokinetic; poisoning treatment

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

我国毒蘑菇种类丰富,国内中毒事件频发,中国疾病预防控制中心发布的数据显示,在 2010 ~ 2020 年期间共报告 10036 起蘑菇中毒事件,导致 788 人死亡^[1]。云南、湖南、四川等地发生率最高,

多集中在 5 ~ 10 月^[1]。灰花纹鹅膏、致命鹅膏、鳞柄白鹅膏及淡红鹅膏等蘑菇为剧毒。目前,分离出的毒素主要为鹅膏毒肽、鬼笔毒肽及毒伞肽 3 类,而鹅膏毒肽则是致人死亡的最主要有毒物质^[2]。

【基金项目】 云南省科技厅基础研究项目 (202301AU070216,202301AY070001-263),司法部司法鉴定重点实验室开放课题 (F202301)。Funded by Basic Research Program of Yunnan Province Science and Technology Department (202301AU070216,202301AY070001-263), Open Project of the Key Laboratory of Academy of Forensic Science (F202301)。

【作者简介】 张慧洁 (1997—),男,硕士,研究方向:野生菌中毒及毒理机制。Email: 1610495669@qq.com;

杨根梦 (1992—),女,博士,讲师,研究方向:野生菌中毒及毒理机制。Email: 1223984885@qq.com。

[#]共同第一作者

【通信作者】 曾晓锋 (1977—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:野生菌中毒及毒理机制。Email: zxf2004033@163.com;

李桢 (1959—),女,学士,教授,硕士生导师,研究方向:野生菌中毒及毒理机制。Email: lizhenlaura@126.com。

^{*} 共同通信作者

1 鹅膏毒肽

鹅膏菌(*Amanita*)属于担子菌门中的一种真菌,多由菌盖、菌褶、菌柄、菌环及菌托 5 部分组成,但存在形态差异^[3]。有毒鹅膏菌各部位所含鹅膏毒肽含量有所差别,菌盖及菌褶处含量相对较高。不同发育时期的鹅膏菌所含鹅膏毒肽含量也有不同,早期发育阶段含量相对较高^[4]。鹅膏毒肽不仅存在于鹅膏菌属部分蘑菇内,也存在于盔孢菌属、环柄菇属及丝盖伞属等部分的蘑菇中^[2]。根据侧链取代基不同,鹅膏毒肽可以分为 α -鹅膏毒肽、 β -鹅膏毒肽、 γ -鹅膏毒肽、 ε -鹅膏毒肽、鹅膏酸、鹅膏酰胺、鹅膏蕈、鹅膏蕈酸和普罗马琳等^[5]。目前,研究多集中在 α -鹅膏毒肽、 β -鹅膏毒肽上。鹅膏毒肽为双环八肽,分子量约为 900 Da,其化学性质稳定,耐高温、耐酸碱等特点使得在加热烹饪后仍具毒性,仅 0.1 mg/kg 剂量可致人死亡。新鲜蘑菇组织中鹅膏毒肽含量较高时,食用少于 50 g 足以导致中毒死亡^[6]。鹅膏毒肽是一类迟发性毒素,中毒后早期无明显症状,待出现症状后已经造成人体损伤,部分患者经治疗后症状会有所缓解,往往会被误以为处于恢复期,然而随着中毒时间的延长,患者则会出现肝功能衰竭,更甚者出现多器官衰竭^[7-8]。由于鹅膏毒肽特殊毒理特性,可以特异性抑制 RNA 聚合酶 II,其被用于生物转录相关研究中。此外,鹅膏毒肽在抗肿瘤、抗病毒领域也发挥重要作用^[9]。

2 鹅膏毒肽中毒的评估

临床上,经过潜伏期后,患者会出现恶心、呕吐、腹痛等胃肠炎症状,严重者可出现脱水,甚至休克。随着中毒时间的延长,经实验室检查可以发现,血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆红素等会升高。中毒晚期,患者可能出现多器官衰竭,甚至死亡^[2,7-8]。其他动物的生理结构与人类存在一定差异。因此,在建立动物模型时,需结合动物本身的特点,对动物进行中毒评估。

2.1 一般观察指标

建立鹅膏毒肽动物模型后,密切观察实验动物的存活情况。由于鹅膏毒肽毒性特点,研究发现,鹅膏毒肽中毒后,实验动物中毒早期可能会出现警惕性下降、嗜睡、活动减少、摄食减少、体重下降等

改变;中毒加深后可能会出现呼吸困难、抽搐,甚至死亡^[10]。根据实验需要可建立实验动物观察标准,如观察实验动物运动姿势、整理毛发等外观改变;体重、心率、呼吸、精神状态等临床指标,依据观察标准进行评分^[11]。对于中毒治疗模型,可记录实验动物的脏器系数,实验动物某器官的重量与其自身体重的比值可以反应器官损害程度,也可作为药物减轻鹅膏毒肽对器官损害的指标^[12]。

2.2 设备辅助观察与检测

取出的动物器官进行甲醛固定、脱水、切片、染色、封片、病理学观察等,镜下较为直观地观察组织细胞的改变,如肝细胞坏死、炎性细胞浸润等改变。此外,有实验室检查结果也可反应鹅膏毒肽对组织器官的损伤程度。血液进行血生化检测,检测肝功能,如 ALT、AST、胆红素等指标。还可通过检测仪器,如液相色谱-质谱联用(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS),检测血液、尿液、胆汁、组织器官等中的鹅膏毒肽的浓度^[13-14],反应鹅膏毒肽在体内的代谢与分布情况。

3 建立鹅膏毒肽中毒的动物模型

3.1 建立鹅膏毒肽中毒的毒理学模型

鹅膏毒肽进入机体后,肝细胞膜上相关转运受体可将其转入肝细胞内。鹅膏毒肽可特异性抑制真核细胞 RNA 聚合酶 II,从而导致肝细胞 mRNA 转录及蛋白质合成障碍。此外,鹅膏毒肽还导致肝组织发生氧化应激,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增多,氧化/抗氧化系统失衡引起肝组织损伤。鹅膏毒肽通过线粒体途径诱导肝细胞凋亡外,还可以通过 TNF- α 途径介导凋亡^[2]。鹅膏毒肽可诱导肝细胞自噬,但自噬与凋亡之间的相互作用关系,尚不明确^[15-17]。

Lu 等^[18]建立鹅膏毒肽中毒模型,选用 Oatp1b2 敲除成年雄性小鼠,腹腔注射 1 mg/kg α -鹅膏毒肽,16 h 后在戊巴比妥麻醉下收集血样及肝组织样本。选用与实验组年龄相匹配的雄性 C57BL/6 和 129Sv 小鼠作为野生型对照,验证 Oatp1b2 受体转运 α -鹅膏毒肽的功能。Dündar 等^[13]选用 28 ~ 40 g 的雄性 BALB/c 小鼠,分别腹腔注射 0.2、0.6、1.0 mg/kg α -鹅膏毒肽,48 h 后取血安乐死小鼠。通过检测氧化应激等指标,说明氧化应激在 α -鹅膏毒肽诱导肝毒性中的重要作用。而 Chen 等^[10]选用 7 周 18 ~ 22 g 雄性 BALB/c 小鼠,采用 0.23、0.28、0.35、

0.43、0.53 mg/kg 等比剂量给小鼠腹腔注射 α -鹅膏毒肽。根据其浓度对小鼠的作用,再选择 0、0.23、0.35 mg/kg 的 α -鹅膏毒肽腹腔注射小鼠,于 4、8、12、24、48、72 h 各时间点进行眶后静脉丛采血和取肝组织,用于肝功能检测及对肝组织进行病理检查。进一步实验证实 α -鹅膏毒肽通过氧化应激相关凋亡途径造成肝损伤。Zhao 等^[19] 同样选用雄性 BALB/c 小鼠进行建模,但采用尾静脉注射方式注射 α -鹅膏毒肽。将小鼠随机分组成 0.25、0.30、0.35、0.40、0.45、0.50 mg/kg 剂量组,静脉注射 α -鹅膏毒肽后观察小鼠存活,从而得出半数致死量 (lethal dose 50%, LD₅₀) 0.327 mg/kg。根据 LD₅₀ 再次尾静脉注射 α -鹅膏毒肽,并于 0、24、36、

48、60 h 各时间点进行左、右眶静脉采血并取内脏器官。通过计算脏器指数反应器官的损伤程度。Wu 等^[20] 根据相关研究选择 0.33 mg/kg 及 0.66 mg/kg 剂量,采用腹腔注射方式注射 α -鹅膏毒肽,但选用 2 月龄左右 ICR 小鼠建立动物模型,研究 α -鹅膏毒肽中毒的量效关系。综上,毒理动物模型多选用小鼠建立,注射方式多选择腹腔注射,便于操作。灌胃方式可较好模拟人食用有毒蘑菇,但操作具有一定难度。 α -鹅膏毒肽的剂量选择上存在差异,因此,实验前需确定中毒量效关系,验证后选择合适的实验剂量与时间。根据实验将实验动物、注射方式、毒物类型及剂量选择汇总成下表 1。

表 1 实验动物、注射方式、药物及剂量汇总

Table 1 Summary of experimental animals, injection methods, types of poison and doses				
动物类型 Type of animals	注射方式 Injection methods	毒物类型 Types of poison	剂量 (mg/kg) Doses (mg/kg)	参考文献 References
Oatp1b2 敲除小鼠 Oatp1b2-null mice	腹腔注射 Intraperitoneal injection	α -鹅膏毒肽 α -amanitin	1.0	[18]
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	腹腔注射 Intraperitoneal injection	α -鹅膏毒肽 α -amanitin	0.2、0.6、1.0	[13]
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	腹腔注射 Intraperitoneal injection	α -鹅膏毒肽 α -amanitin	0.23、0.35	[10]
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	尾静脉注射 Tail vein injection	α -鹅膏毒肽 α -amanitin	0.327	[19]
ICR 小鼠 ICR mice	腹腔注射 Intraperitoneal injection	α -鹅膏毒肽 α -amanitin	0.33、0.66	[20]
KM 小鼠 KM mice	腹腔注射 Intraperitoneal injection	条盖盔孢伞提取物 <i>Galerina sulciiceps</i> extract	46.4、100、215、464	[21]
SD 大鼠 SD rat	腹腔注射 Intraperitoneal injection	假淡红鹅膏提取物 <i>Amanita subpallidorosea</i> extract	10.0、21.5、46.4、100.0	[22]
版纳微型实验猪 Banna miniature experimental pig	胃管灌胃 Gastric tube gavage	致命鹅膏提取物 <i>Amanita exitialis</i> extract	2.0	[23]
新西兰纯种白兔 New Zealand purebred white rabbit	灌胃 Gavage	灰花纹鹅膏提取物 <i>Amanita fuliginea</i> extract	100.0	[24]

3.2 建立鹅膏毒肽中毒的毒代动力学模型

鹅膏毒肽化学性质稳定,经消化道消化后仍可保持活性,吸收入血,经门静脉进入肝,随之进行血液循环。鹅膏毒肽在血液中蛋白结合率极低,同时较快被清除,经尿液排出体外^[25]。超过 48 h 后不易从血液中检测,而 3 d 后仍可从尿液中检测出鹅膏毒肽,在体内不经转化以原形排出。部分鹅膏毒肽随胆汁排泄后经肠道吸收再次入血,形成肝肠循环。鹅膏毒肽不经母乳排出,也不能通过胎盘屏障^[2,26-27]。

Li 等^[28] 用大鼠建立动物模型,选用 6 ~ 8 周 185 ~ 215 g SD 大鼠,腹腔注射 0.5 mg/kg α -鹅膏毒肽。通过眶静脉采血的方式收集 5、10、20、30、

45、75、135、195 min 的血液至抗凝管内,离心后检测血清中 α -鹅膏毒肽。注射 200 min 后,血清中检测不出 α -鹅膏毒肽。Mao 等^[29] 选择 SD 大鼠建立动物模型时,采用静脉注射的方式注射亚急性毒性剂量 0.1 mg/kg α -鹅膏毒肽。并于 0、3、8、15、30、45、60、90、120、240、360、480 min 收集血液至抗凝管。离心后检测血清中 α -鹅膏毒肽,结果显示 α -鹅膏毒肽在注射 120 min 内,从血液中被迅速清除。SD 大鼠可以进行多次采血,因此,实验所需动物数量较少,仅为 3 ~ 6 只,这样模型多用于建立检测方法,并且用于 α -鹅膏毒肽毒代动力学研究。Sun 等^[30] 选用 8 ~ 10 月龄 9 ~ 11 kg 的雄性比格犬建立动物模型。提前处理致命鹅膏菌粉末并鉴定粉

末中肽类毒素含量,喂食比格犬 20 mg/kg 及 60 mg/kg 粉末胶囊。经头静脉收集 0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、24.0、36.0、48.0 h 血液。收集每天尿液,连续 5 d,分析血浆及尿液中各肽类毒素。为了验证胆汁引流对致命鹅膏的毒性影响,Sun 等^[14]给比格犬静脉注射戊巴比妥钠(3%,1 mL/kg),在麻醉后实施胆道引流手术。术后第 8 天,20 mg/kg 及 60 mg/kg 组喂食致命鹅膏粉末胶囊,而对照组和胆汁引流组喂食空胶囊。根据实验需要收集血液、胆汁、尿液等样本,并检测样本中 α -鹅膏毒肽的浓度。该模型选择的药物可以很好反应鹅膏菌对于机体的毒性作用,由于粉末胶囊中含有多种鹅膏毒肽,不利于单一鹅膏毒肽的研究。在研究多种鹅膏毒肽相互作用时可以考虑选择这种药物效应方案。Thiel 等^[31]验证鹅膏毒肽肝肠循环时,选用雌性德国长白猪建立动物模型,经门静脉注射 0.15 mg/kg 及 0.35 mg/

kg α -鹅膏毒肽。所有实验猪在麻醉下观察 3 d,并收集实验所需血液、胆汁及尿液等样本。该动物模型使用较长时间的麻醉剂维持麻醉,值得注意的是麻醉剂可能会对实验结果造成影响^[32]。选用体格较大的动物进行建模,需消耗大量的药物。其次,实验实施难度较大,对于实验设备及环境要求高。Bang 等^[33]研究 β -鹅膏毒肽毒代动力学选用雄性 8 周龄 ICR 小鼠,体重 25.1 ~ 29.7 g,采用尾静脉注射和灌胃 2 种方式使不同浓度的 β -鹅膏毒肽作用于小鼠体内。研究发现,灌胃组相较于尾静脉注射组,其血浆中 β -鹅膏毒肽半衰期较长。此外,48 h 内,尾静脉注射组尿液清除率高于粪便清除率,而灌胃组与之相反。研究还发现,2 种不同注入方式会对 β -鹅膏毒肽组织分布造成影响,灌胃组肠、胃组织的分布较高,静脉注射组肠、胃的分布则较低,但两组中肾组织均存在较高分布。根据实验内容不同将 Bang 等^[33]实验设计汇总成表 2。

表 2 实验内容、注射方式、剂量、样本等汇总

Table 2 Summary of experimental content, injection methods, doses, samples et al				
实验内容 Experimental content	注射方式 Injection methods	剂量 (mg/kg) Doses (mg/kg)	样本 Samples	收集样本时间或时间段 (h) Sample collection time or time period (h)
毒代动力学 Toxicokinetic	尾静脉注射 Tail vein injection	0.2、0.4、0.8	血浆 Plasma	0.033、0.083、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8
	灌胃 Gavage	2.0、5.0、10.0		
组织分布 Tissue distribution	尾静脉注射 Tail vein injection	0.8	血、脑、肝、肾、心、肺、胃、肠、脾 Blood, brain, liver, kidney, heart, lung, stomach, intestines, spleen	0.5、1、2、4 0.5、1、3、6
	灌胃 Gavage	10.0		
排泄 Excretion	尾静脉注射 Tail vein injection	0.8	尿、粪便 Urine, feces	0 ~ 6、6 ~ 12、12 ~ 24、24 ~ 36、36 ~ 48
	灌胃 Gavage	10.0		

3.3 建立鹅膏毒肽中毒的药物治疗模型

目前,临床仍无有效药物可以完全治愈鹅膏毒肽中毒,但早期及时清除消化道及血液中的鹅膏毒肽具有一定意义。鹅膏毒肽中毒后早期无明显的症状,易造成诊断治疗的延误。除了维持体液平衡及纠正凝血障碍等支持治疗,及时使用药物进行干预可以降低鹅膏毒肽中毒的病死率。水飞蓟提取物水飞蓟宾(silibinin,SIL)、青霉素 G 等药物可以阻止鹅膏毒肽的转运。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine,NAC)具有抗氧化的作用,可以降低鹅膏毒肽诱导肝细胞氧化应激造成的损伤^[2,7-8,34-35]。

Garcia 等^[36]构建鹅膏毒肽中毒治疗模型,选用

20 ~ 30 g 雄性 CD-1 小鼠,腹腔注射 0.45 mg/kg 的 α -鹅膏毒肽,在注射 α -鹅膏毒肽之后,每 4 h 注射 1 次生理盐水,直至 12 h,建立中毒模型组。选用环孢霉素 A(cyclosporine A,CsA)作为治疗药物。在注射 0.45 mg/kg 剂量的 α -鹅膏毒肽后,再腹腔注射 10 mg/kg 剂量的环孢菌素 A,每 4 h 注射 1 次,直至 12 h,构建中毒治疗模型。此外,Garcia 等^[11]选择多粘菌素 B(polymyxin B,poly B)联合甲基强的松(methylprednisolone,MP)治疗鹅膏毒肽中毒。腹腔注射 α -鹅膏毒肽的剂量则是 0.33 mg/kg,药物干预时间保持一致,仍为 4 h,但甲基强的松龙干预的次数仅为 1 次。注射鹅膏毒肽 4 h 后,腹腔注射 10 mg/kg

甲基强的松龙,之后每隔 4 h 注射生理盐水,直至 12 h。联合治疗时,4 h 后与 2.5 mg/kg 多粘菌素 B 同时注射,此后于 8、12 h 注射 2.5 mg/kg 多粘菌素 B。黄艳娟等^[12]用灵孢多糖作为 α-鹅膏毒肽中毒治疗药物,旨在探究其是否对中毒小鼠的肝肾具有保护作用。用 KM 小鼠,腹腔注射 0.35 mg/kg 剂量 α-鹅膏毒肽,4 h 后注射生理盐水,每日 1 次,连续 3 d,建立小鼠中毒模型。治疗组则是注射相同剂量 α-鹅膏毒肽,4 h 后,腹腔注射不同剂量的灵孢多糖,每日 1 次,治疗 3 d。吴鑫等^[37]用 KM 小鼠建模,腹腔注射 α-鹅膏毒肽的剂量则是 0.60 mg/kg。水飞蓟宾是较为有效的治疗鹅膏毒肽中毒的药物,故选其

作为对照,剂量为 20 mg/(kg·d)。注射 0.6 mg/kg α-鹅膏毒肽 5 h 后,第 1 次腹腔注射水飞蓟宾,之后每隔 6 h 注射 1 次,每日 4 次,至 48 h。灵芝总三萜作为实验治疗药物,其采用灌胃方式进行干预,剂量为 50、100、200 mg/(kg·d),干预时间及次数与水飞蓟宾一致。刘德明等^[38]给 KM 小鼠腹腔注射 0.10、0.20、0.35、0.70、1.32、2.50 mg/kg 剂量 α-鹅膏毒肽,根据小鼠存活情况计算出 α-鹅膏毒肽的 LD50(0.36 mg/kg)。注射 LD50 剂量的 α-鹅膏毒肽 10 min 后,尾静脉注射 100 mg/kg 水飞蓟宾,进行治疗,治疗 36 h。将中毒治疗动物模型汇总为表 3。

表 3 α-鹅膏毒肽中毒药物治疗模型汇总
Table 3 Summary of α-amanitin poisoning drug treatment models

动物类型 Type of animals	剂量 (mg/kg) Doses (mg/kg)	药物 Drugs	剂量 (mg/kg) Doses (mg/kg)	开始干预时间(h) Start the intervention time (h)	参考文献 References
CD-1 小鼠 CD-1 mice	0.45	环孢霉素 A CsA	10.0	4	[36]
CD-1 小鼠 CD-1 mice	0.33	多粘菌素 B Poly B 甲基强的松 MP	2.5 10.0	4	[11]
BALB/c 小鼠 BALB/c mice	1.4	白藜芦醇 Resveratrol 水飞蓟宾 SIL	30.0 5.0	0、12、24 0、6	[39]
KM 小鼠 KM mice	0.35	灵孢多糖 Polysaccharidum of <i>G.lucidum karst</i>	0.5 ~ 4.0 mL/kg	4	[12]
KM 小鼠 KM mice	0.60	水飞蓟宾 SIL 灵芝总三萜 Total triterpenoids from <i>Ganoderma lingzhi</i>	20.0 50.0、100.0、 200.0 mg/(kg·d)	5	[37]
SD 大鼠 SD rat	0.36	水飞蓟宾 SIL	100.0	0.16	[38]

4 小结

误食有毒鹅膏菌会对人体造成严重的损害,目前对于鹅膏毒肽中毒治疗,仍无特效药可以治愈鹅膏毒肽中毒。迫切需要理想鹅膏毒肽中毒的动物模型,用于毒理机制、毒代动力学及中毒治疗的研究。由于不同动物对鹅膏毒肽的耐受不一,理想的鹅膏毒肽中毒动物模型,应尽可能模拟人误食鹅膏菌后临床表现、病理生理变化、代谢分布及临床转归等特点。从以上建立的动物模型不难看出,相同动物注射的剂量也存在一定差异;相同治疗药物也存在治疗方法及剂量不同。总之,鹅膏毒肽中毒动物模型仍需优化和提升,对于揭示鹅膏毒肽毒理机制和药物治疗等具有重要意义。有毒蘑菇的危害

知识还需加强普及和宣传,从“口”防起;其次,对临床鹅膏毒肽中毒病例也需进一步研究,有助于鹅膏毒肽中毒的防治。鹅膏毒肽对人体可造成严重损伤,但其本身仍具极高的应用价值。加强对鹅膏毒肽的开发与利用,使其在生物研究、肿瘤治疗等领域发挥重要的作用。

参 考 文 献 (References)

[1] Li W, Pires SM, Liu Z, et al. Mushroom poisoning outbreaks-China, 2010-2020 [J]. Chin CDC Wkly, 2021, 3(24): 518-522.
[2] 余成敏, 李海蛟. 中国含鹅膏毒肽蘑菇中毒临床诊断治疗专家共识 [J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2020, 13(1): 20-28.
Yu CM, Li HJ. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of mushroom poisoning containing amanita toxic peptide

- in China [J]. Chin J Crit Care Med (Electron Ed), 2020, 13(1): 20–28.
- [3] 杨祝良. 中国鹅膏科真菌图志 [M]. 北京: 科学出版社; 2015.
- Yang ZL. Atlas of the chinese species of amanitaceae [M]. Beijing: Science Press; 2015.
- [4] Hu J, 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.
- [5] Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes [J]. Wilderness Environ Med, 2018, 29(1): 111–118.
- [6] Smith MR, Davis RL. Mycetismus: a review [J]. Gastroenterol Rep, 2016, 4(2): 107–112.
- [7] 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 ZQ, Hong GL, Sun CY, et al. Consensus of clinical experts on diagnosis and treatment of mushroom poisoning in China [J]. J Clin Emerg, 2019, 20(8): 583–598.
- [8] 林雨颖, 陆远强. 急性鹅膏菌中毒的诊治进展 [J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2019, 12(5): 289–294.
- Lin LY, Lu YQ. Progress in diagnosis and treatment of acute amanita poisoning [J]. Chin J Crit Care Med (Electron Ed), 2019, 12(5): 289–294.
- [9] 赵春艳, 王婷婷, 邵雨梅, 等. 鹅膏菌肽类毒素的研究进展 [J]. 中国食用菌, 2014, 33(4): 9–11, 13.
- Zhao CY, Wang TT, Tai LM, et al. Research progress on *Amanita* peptide toxins [J]. Edible Fungi Chin, 2014, 33(4): 9–11, 13.
- [10] Chen X, Shao B, Yu C, et al. The cyclopeptide-amatoxin induced hepatic injury via the mitochondrial apoptotic pathway associated with oxidative stress [J]. Peptides, 2020, 129: 170314.
- [11] Garcia J, Costa VM, Bovolini A, et al. An effective antidotal combination of polymyxin B and methylprednisolone for α -amanitin intoxication [J]. Arch Toxicol, 2019, 93(5): 1449–1463.
- [12] 黄艳娟, 肖桂林. 灵孢多糖对 α -鹅膏毒肽中毒小鼠肝肾的保护作用 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(4): 1–2, 9.
- Huang YJ, Xiao GL. The hepatic and renal protection of polysaccharidum of *G. lucidum* Karst on the α -amanitin-poisoning mice [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 13(4): 1–2, 9.
- [13] Dündar ZD, Ergin M, Kiliç İ, et al. The role of oxidative stress in α -amanitin-induced hepatotoxicity in an experimental mouse model [J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(1): 318–325.
- [14] Sun J, Zhang YT, Niu YM, et al. Effect of biliary drainage on the toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in beagles [J]. Toxins, 2018, 10(6): 215.
- [15] 许悦, 王婵, 林纾丞, 等. α -鹅膏毒肽诱导肝细胞毒性作用机制的研究进展 [J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(12): 153–158.
- Xu Y, Wang C, Lin SC, et al. Advances in the mechanism of hepatotoxic effects induced by α -amanitin [J]. J Kunming Med Univ, 2022, 43(12): 153–158.
- [16] Chen X, Shao B, Yu C, et al. Energy disorders caused by mitochondrial dysfunction contribute to α -amatoxin-induced liver function damage and liver failure [J]. Toxicol Lett, 2021, 336: 68–79.
- [17] Gu X, Zhang L, Sun W, et al. Autophagy promotes α -amanitin-induced apoptosis of Hepa1-6 liver cells [J]. Chem Res Toxicol, 2022, 35(3): 392–401.
- [18] Lu H, Choudhuri S, Ogura K, et al. Characterization of organic anion transporting polypeptide 1b2-null mice: essential role in hepatic uptake/toxicity of phalloidin and microcystin-LR [J]. Toxicol Sci, 2008, 103(1): 35–45.
- [19] Zhao J, Cao M, Zhang J, et al. Pathological effects of the mushroom toxin α -amanitin on BALB/c mice [J]. Peptides, 2006, 27(12): 3047–3052.
- [20] Wu Z, Li H, Zhang Y, et al. Liver transcriptome analyses of acute poisoning and recovery of male ICR mice exposed to the mushroom toxin α -amanitin [J]. Arch Toxicol, 2022, 96(6): 1751–1766.
- [21] 刘泳廷, 刘佳, 叶建方, 等. 毒覃条盖盔孢伞对小鼠毒性作用研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2021, 33(3): 264–268.
- Liu YT, Liu J, Ye JF, et al. Study on the toxicity of *Galerina sulcipectus* on mice [J]. Chin J Food Hyq, 2021, 33(3): 264–268.
- [22] 叶建方, 刘佳, 周亚娟, 等. 假淡红鹅膏对大鼠肝功能的影响 [J]. 毒理学杂志, 2020, 34(5): 410–412, 415.
- Ye JF, Liu J, Zhou YJ, et al. The effect of amanita subpallidiorosea on liver function of SD rats [J]. J Toxicol, 2020, 34(5): 410–412, 415.
- [23] 徐红跃. 致命鹅膏中毒实验猪模型的建立 [D]. 大理: 大理大学; 2021.
- Xu HY. Establishment of experimental pig model of fatal amanita poisoning [D]. Dali: Dali University; 2021.
- [24] 杨晶. 多粘菌素 B 对 α -鹅膏毒肽中毒兔肝功能损伤的疗效分析 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2019.
- Yang J. Therapeutic effect of polymyxin B on liver function damage in rabbits with α -amanita poisoning [D]. Kunming: Kunming Medical University; 2019.
- [25] Le Daré B, Ferron PJ, Gicquel T. Toxic effects of amanitins: repurposing toxicities toward new therapeutics [J]. Toxins, 2021, 13(6): 417.
- [26] Le Daré B, Ferron PJ, Couette A, et al. *In vivo* and *in vitro* α -amanitin metabolism studies using molecular networking [J]. Toxicol Lett, 2021, 346: 1–6.
- [27] Shively RM, Nogar JN, Rella JG, et al. Got milk? A case series of an amatoxin-exposed family, including a breastfeeding mother and infant [J]. Clin Toxicol, 2020, 58(2): 148–149.
- [28] Li C, Wei F, Muhammad S, et al. A cost-effective LC-MS/MS method for identification and quantification of α -amanitin in rat plasma: application to toxicokinetic study [J]. J Chromatogr B

- Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1064: 36–39.
- [29] Mao Z, Yu Y, Sun H, et al. Development of a simple and reliable method for α -amanitin detection in rat plasma and its application to a toxicokinetic study [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2021, 35(21): e9184.
- [30] Sun J, Niu YM, Zhang YT, et al. Toxicity and toxicokinetics of *Amanita exitialis* in beagle dogs [J]. Toxicon, 2018, 143: 59–67.
- [31] Thiel C, Thiel K, Klingert W, et al. The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications [J]. Toxicol Lett, 2011, 203(2): 142–146.
- [32] Mitchell ST. Letter to the Editor: Regarding the Toxicology Letters publication: “The enterohepatic circulation of amanitin: Kinetics and therapeutical implications (Thiel et al 2011).” [J]. Toxicol Lett, 2022, 367: 1–2.
- [33] Bang YY, Song IS, Lee MS, et al. Toxicokinetics of β -amanitin in mice and *in vitro* drug-drug interaction potential [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4): 774.
- [34] Liu J, Chen Y, Gao Y, et al. *N*-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review [J]. Clin Toxicol, 2020, 58(11): 1015–1022.
- [35] Ye Y, Liu Z. Management of *Amanita phalloides* poisoning: a literature review and update [J]. J Crit Care, 2018, 46: 17–22.
- [36] Garcia J, Carvalho A, das Neves RP, et al. Antidotal effect of cyclosporine A against α -amanitin toxicity in CD-1 mice, at clinical relevant doses [J]. Food Chem Toxicol, 2022, 166: 113198.
- [37] 吴鑫, 周茜, 唐珊珊, 等. 灵芝总三萜对鹅膏毒肽中毒小鼠所致肝损伤的保护作用研究 [J]. 菌物学报, 2016, 35(10): 1244–1249.
- Wu X, Zhou Q, Tang SS, et al. Hepatoprotective effects of the total triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* on α -amanitin-induced liver injury in mice [J]. Mycosystema, 2016, 35(10): 1244–1249.
- [38] 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.
- Liu DM, Wang W, Wang PX, et al. Hepatoprotective effects of silibinin on α -amanitin-induced liver injury in mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2015, 21(6): 155–159.
- [39] Arici MA, Sahin A, Cavdar Z, et al. Effects of resveratrol on alpha-amanitin-induced nephrotoxicity in BALB/c mice [J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(3): 328–337.

[收稿日期] 2023-03-08

《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》(北大核心)等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!