

毒蘑菇中毒素的研究进展

杨 智,胡旭佳*

昆明理工大学生命科学与技术学院,昆明 650500

摘要: 误食毒蘑菇而中毒一直都威胁着人类的健康,每年国内外都有大量关于蘑菇中毒的报道。毒蘑菇中毒事件引起了越来越多研究者的关注,特别是对毒蘑菇中的毒素成分,中毒机制以及毒素应用等方面。本文根据毒蘑菇中毒的症状,从肝肾中毒,神经中毒,胃肠道中毒和其他中毒四个方面对已知中毒症状的毒蘑菇中所含的毒素以及毒素的活性进行阐述,并对毒蘑菇和毒素的应用进行展望。

关键词: 毒蘑菇;毒素;中毒症状;活性

中图分类号:R996.1

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.8.030

Review on Toxins from Poisonous Mushroom

YANG Zhi, HU Xu-jia*

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650500, China

Abstract: Poisonous mushrooms have always been a threat to human health, every year there are a large number of reports of mushroom poisoning. Poisonous mushroom has aroused attention of more and more researchers, especially on toxin components in poisonous mushrooms, poisoning mechanism and toxin application. According to the poisoning symptoms of poisonous mushroom, this paper summarized toxins in the known poisoning symptoms of toxic mushrooms and described the activity of these toxins in liver and kidney poisoning, neurotoxicity, gastrointestinal poisoning and other poisoning. Further, the prospects in the application of poisonous mushrooms and toxins were discussed.

Key words: poisonous mushroom; toxins; poisoning symptoms; activity

在世界各地,每年都有因误食毒蘑菇而导致中毒的事件发生,大量的中毒事件都有报道。毒蘑菇中毒往往是由于误采误食而引起,轻者影响身体健康,重者导致生命危险甚至死亡,误食毒蘑菇中毒是世界性的食物中毒。Yamaura 等^[1]对日本在 2001 年到 2010 年蘑菇中毒的发生率进行了统计,蘑菇中毒事件一共 569 例,其中 1920 人中毒,10 人死亡。平均每年有 56.9 例中毒,192 人中毒,1 人死亡。根据中毒的症状分类,有 54.6% 的胃肠道失调,11.6% 神经中毒,2.4% 胞内紊乱(严重呕吐,腹泻,脱水,肝肾病变,横纹肌溶解症,错觉等)。在我国,蘑菇中毒事件也是常常发生。2004~2014 年,我国(不包括港澳台地区)共报告蘑菇中毒事件 576 起,中毒 3 701 例,死亡 786 例,病死率 21.24%。中毒原因为误采、误食或购买了有毒蘑菇,发生场所在家庭的占有所有发生场所的 87.5%,农民、工人、儿童和

学生等活动范围大、好奇心强,不具备分辨可食蘑菇和有毒蘑菇能力,是蘑菇中毒事件的主要发生人群^[2]。我国几乎每年都有毒蘑菇中毒致死的报告,湖南省 1994~2002 年间发生毒蘑菇中毒事件就达 65 起,中毒人数与死亡人数分别达 650 和 155 人;广州市 2000~2005 年间发生蘑菇中毒事件 19 起,中毒人数与死亡人数分别达 92 和 13 人^[3]。

毒蘑菇与野生可食菌的宏观特征有时极其相似,因此在野外混生情况下容易混淆而造成采食者误食中毒。由于毒蘑菇地理区系及民族习惯不同,毒蘑菇物种、发生季节及其中毒反应也不同。蘑菇中毒与人们的健康与生命息息相关,因此弄清楚毒蘑菇种类、毒性成分、中毒类型,对于预防和治疗毒蘑菇中毒具有重要意义。同时,蘑菇中毒的独特特性也引起了一些科学家的注意,各国的科学家和菌物工作者对毒蘑菇的各方面进行了一系列的研究。本文根据中毒症状对毒蘑菇进行分类,并对已知中毒症状的毒蘑菇中所含的毒素以及毒素的活性进行阐述,主要的中毒症状分为以下四类:肝肾中毒,神经中毒,胃肠道中毒,其他毒性。

收稿日期:2017-11-07 接受日期:2018-04-25

基金项目:国家自然科学基金(31460430);国家自然科学基金(31660437);国家自然科学基金(31260399)

* 通信作者 Tel:86-871-65920570;E-mail:huxjia@gmail.com

1 肝肾中毒

鹅膏菌属 *Amanita* 一些种类是引起蘑菇中毒并导致死亡的主要物种。毒鹅膏 *Amanita phalloides*, 是世界上最毒的蘑菇之一, 被称为“死亡帽”。这种蘑菇主要分布在欧洲和北美。吃过这种蘑菇 10 ~ 20 h 后会出现恶心, 呕吐, 腹泻, 然后肝脏, 肾脏严重损坏, 最后导致死亡。其中肝脏是毒性的主要靶器官, 肾脏也会受到一定的影响, 中毒症状也会伴随胃肠道中毒^[4,11]。Vetter 等^[5] 对其中的毒性成分进行总结, 发现主要有三大类毒素: 鹅膏毒素 Amatoxin, 鬼笔毒素 Phallotoxin 和毒伞素 Virotoxin。

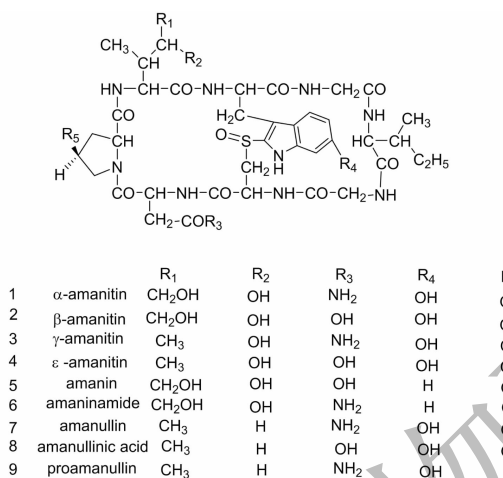


图1 化合物 1~9 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-9

含有环肽的蘑菇是世界上最毒的物种之一, 人类 90-95% 的灾难都是由它们导致的。含有鹅膏毒素的真菌主要分布在鹅膏科(鹅膏菌属), 伞菌科(环柄菇属)和丝膜菌科(盔孢伞属)。其中在鹅膏菌属中含有大量鹅膏毒素的物种主要有 *Amanita virosa*, *A. phalloides*, *A. ocreata*, *A. verna*, *A. suballiacea*, *A. bisporigera*, *A. hygroskopica*, *A. tenuifolia*^[6]。鹅膏毒素是一个二环八肽结构, 分子量约 900 g/mol。至少由 9 个不同的化合物组成: α-amanitin、β-amanitin、γ-amanitin、ε-amanitin、Amanin、Amaninamide、Amanullin、Amanullinic acid、Proamanullin (1~9)。其中 α-amanitin、γ-amanitin、Amaninamide、Amanullin、And proamanullin 是中性毒素, β-amanitin、ε-amanitin、amanin、Amanullinic acid 是酸性毒素。对 α-amanitin 和 β-amanitin 毒素进行毒理学研究, 然而并没有发现酸性毒素与中性毒素的区别^[5]。由于鹅

膏毒素有很好的耐热性和水溶性, 在烹饪和干燥的过程中, 鹅膏毒素不会被破坏, 反而会变得格外的毒^[7]。鹅膏毒素进入人体后, 通过肠道的上皮细胞进入体循环, 这是肝损害的重要原因。鹅膏毒素通过使用特定的胆道运输系统被运送到肝细胞的小管膜上。大约 60% 鹅膏毒素被排泄到胆汁, 然后通过肝肠循环返回到肝脏^[8]。被人体的胃肠道吸收, 在吸收 90 ~ 120 min 后在人体的尿液中被检测到^[9]。鹅膏毒素并未与白蛋白结合, 并且在人体血液中快速的消除, 却在 48 h 内转移到人体的肝脏和肾脏中^[10,11]。α-amanitin 是鹅膏毒素中最主要的毒素之一, 能抑制 RNA 聚合酶 II。Félix et all 发现 α-amanitin 通过影响 Triggerloop 功能来影响 RNA 聚合酶 II 的转录^[12]。

鬼笔毒素是一个二环七肽结构, 至少由 7 个不同的化合物组成: Phalloidin、Phalloin、Prophallin、Phallisin、Phallacin、Phallacidin、Phallisacin (10~16)。其中 Phalloidin、Phalloin、Prophallin、Phallisin 是中性毒素, Phallacin、Phallacidin、Phallisacin 是酸性毒素^[5]。鬼笔毒素会与纤丝状肌动蛋白结合, 其复杂的稳定性, 会导致严重的肝炎。由于鬼笔毒素在胃肠道中不能被吸收, 鬼笔毒素只有在非肠道给药途径下, 才会对哺乳动物产生毒性^[11]。

毒伞素是一个单环多肽结构, 至少由六种不同的化合物组成: Viroidin、Desoxoviroidin、[Ala¹]viroidin、[Ala¹]desoxoviroidin、Viroisin、Desocoviroisin (17~22)。毒伞素的结构和生物活性与鬼笔毒素类似, 毒伞素可能来源于鬼笔毒素或者来源于同一个前体^[11]。

摄入奥来丝膜菌 *Cortinarius orellanus* 和细鳞丝膜菌 *Cortinarius speciosissimus* 后会出现急性肾损伤, 在某些情况下, 可能会发展成为严重和不可逆转的肾功能衰竭^[13]。奥来丝膜菌 *Cortinarius orellanus* 和细鳞丝膜菌 *Cortinarius speciosissimus* 中的主要毒性物质是奥来毒素 Orellanine (23)。目前, 在 *C. orellanus*, *C. rubellus*, *C. orellanosus*, *C. rainierensis* 和 *Cortinarius armillatus* 这些菌种中发现含有大量的奥来毒素^[14]。Orellinine (24)、Orelline (25) 也是从相同的菌种中分离出来, Orellinine、Orelline 被证实是 Orellanine 的降解产物。其中 Orellinine 是有毒性的, Orelline 是没有毒性的^[15]。奥来毒素被人体吸收后, 会选择性的累积在肾小管上皮细胞, 并在数天后出现肾功能衰竭。Nilsson 等^[16] 对奥来毒素引起肾

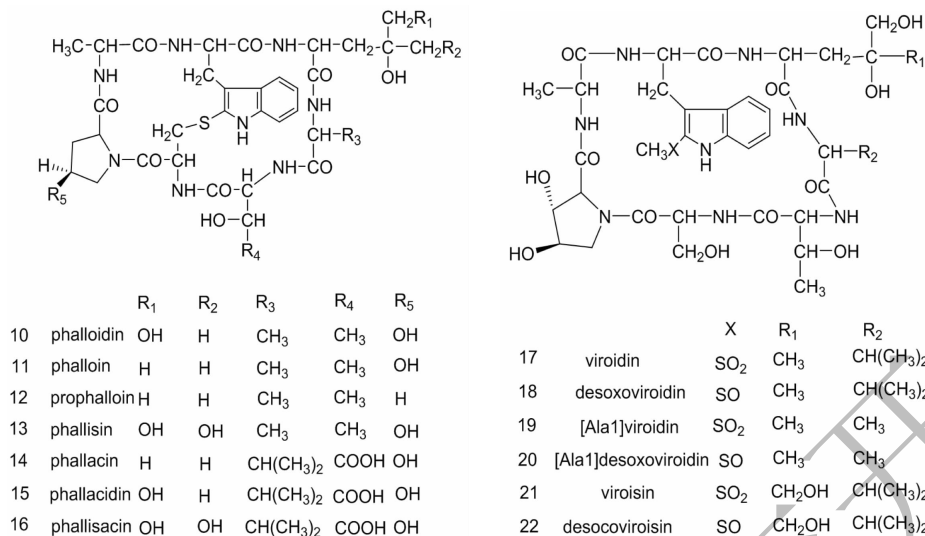


图2 化合物 10~22 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of compounds 10-22

脏衰竭的机制进行研究,对体重为 100 g 的小鼠分别注入不同剂量纯化后的奥来毒素(0~5 mg/kg·bw),结果发现奥来毒素的肾毒性是由氧化应激导致的,同时奥来毒素下调细胞防御能力。Lisa^[17]发现奥来毒素诱发近端肾小管细胞和透明细胞肾细胞癌死亡存在剂量依赖的相关性。奥来毒素的毒性作

用包括降低蛋白质合成,破坏细胞代谢和诱导细胞凋亡。在携带人类透明细胞肾细胞癌异种移植物的裸鼠中,与对照鼠相比,短暂的奥来毒素治疗消除了90%以上的可存活肿瘤。由于其对人类透明细胞肾细胞癌具有独特的选择性毒性,奥来毒素可以作为治疗患有透明细胞肾细胞癌病人的潜在药物。

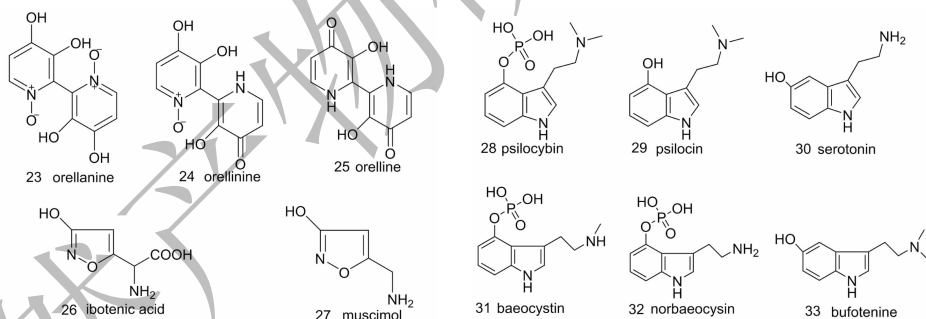


图3 化合物 23~33 的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds 23-33

2 神经中毒

鹅膏蕈氨酸 Ibotenic acid (26) 是从豹斑毒伞 *Amanita pantherina* 和捕蝇蕈 *Amanita muscaria* 中分离出来的一种致幻毒素。当人食用这种蘑菇后,会出现兴奋,运动活动增加,颤动和幻想的症状。鹅膏蕈氨酸在捕蝇蕈 *Amanita muscaria* 的菌帽中的浓度分布是 10 到 2 845 ppm,在 *Amanita pantherina* 菌帽浓度为 188 到 269 ppm^[18]。从 *Amanita pantherina* 和 *Amanita muscaria* 中也分离出蝇蕈醇 Muscimol

(27),鹅膏蕈氨酸和蝇蕈醇是主要的活性物质。蝇蕈醇是鹅膏蕈氨酸脱酸反应的产物,是真菌的次生代谢产物^[19]。蝇蕈醇在 *Amanita muscaria* 菌帽中的浓度是 46~1 052 ppm,在 *Amanita pantherina* 菌帽的浓度分布为 1 554~1 880 ppm^[18]。鹅膏蕈氨酸和蝇蕈醇与谷氨酸,γ-氨基丁酸的结构相似,这些特性决定了它们结合,激活内源性神经递质受体的能力。蝇蕈醇是一种对抑制性神经递质 GABA 非常有选择性的离子受体激动剂。蝇蕈醇是 GABA_A 和部分 GABA_C 受体的激动剂,此外,蝇蕈醇抑制 GA-

BA 的摄取。蝇蕈醇是一种广泛使用的配体被用来检测 GABA 受体,且在开发一系列 GABAergic 药物过程中作为先导化合物^[20]。

光盖伞素 Psilocybin (**28**) 和脱磷酸光盖伞素 Psilocin (**29**) 是众所周知的具有致幻作用的蘑菇毒素。这两种毒素主要分布在田头菇属 *Agrocybe*, 锥盖伞属 *Conocybe*, 灰斑褶菇属 *Copelandia*, 盔孢伞属 *Galerina*, 裸伞属 *Gymnopilus*, 菇属 *Hypholoma*, 丝盖伞属 *Inocybe*, 疣孢斑褶菇属 *Panaeolina*, 花褶伞属 *Panaeolus*, 鳞伞属 *Pholiotina*, 光柄菇属 *Pluteus*, 和光盖伞属 *Psilocybe* 中^[19]。光盖伞素在消化道内迅速水解,在胃的酸性环境下脱磷酸作用,或是在肠道的碱性磷酸酶的作用下形成脱磷酸光盖伞素^[21]。Randall 等^[22]对健康成年人口服光盖伞素后进行了药代动力学考察,对 12 个健康的成年人分别口服剂量为 0.3、0.45 和 0.6 mg/kg 的光盖伞素,24 h 后检测血液和尿液,并未发现光盖伞素,脱磷酸光盖伞素的肾清除率占不到总清除率的 2%。脱磷酸光盖伞素的药动学在两倍的剂量范围内,消除脱磷酸光盖伞素的半衰期是 3 h。

脱磷酸光盖伞素是一种类似于血清素分子结构的生物碱,能够结合和激活 5-羟色胺 Serotonin (**30**) 受体,这导致了光盖伞素和脱磷酸光盖伞素引起的生理和神经中毒。光盖伞素在 8~10 mg 的剂量 (0.1~0.2 mg/kg, 口服) 仅能导致生理上的症状像瞳孔放大,很少伴有恶心和呕吐的低渗反应,并有轻微的血压升高,心跳加快,和感觉异常^[23,24]。当口服光盖伞素的剂量超过 15 mg 时将会出现幻觉^[25]。光盖伞素和脱磷酸光盖伞素是 5HT_{2A/C} 和 5HT_{1A} 受体的激动剂,脱磷酸光盖伞素与不同受体的结合能力:5HT_{2B} > 5HT_{1D} > D₁ > 5HT_{1E} > 5HT_{1A} > 5HT_{5A} > 5HT₇ > 5HT₆ > D₃ > 5HT_{2C} > 5HT_{1B} > 5HT_{2A}^[26]。目前,光盖伞素在临床上被用来对酒精中毒,戒烟以及患有癌症晚期病人焦虑症状的测试。光盖伞素被研究作为心理治疗的附属物或催化剂,而不是作为独立的药物治疗。这种药物辅助模式心理治疗是精神病学现有药理和心理治疗的一种可能替代方案^[27]。

除此之外,从鳞柄裸盖菇 *Psilocybe baeocystis* 中分离到类似光盖伞素和脱磷酸光盖伞素的致幻物: Baeocystin (**31**) 和 Norbaeocystin (**32**), 从柠檬黄伞 *Amanita citrina* 中分离到蟾毒色胺 Bufotenine (**33**)。这些毒素能与 5-HT 受体的特定亚型结合^[28]。

毒蝇碱 Muscarine (**34**) 主要分布在丝盖伞属 *Inocybe*, 杯伞属 *Clitocybe*, 小菇属 *Mycena*, 类脐菇属 *Omphalotus*^[29]。毒蝇碱与乙酰胆碱受体结合,并诱导一系列典型的症状:大量出汗,流泪,心动过缓。这些症状在吸收后的两个小时内得到表达^[30]。毒蝇碱作为非选择性乙酰胆碱受体激动剂,刺激副交感神经系统^[29]。

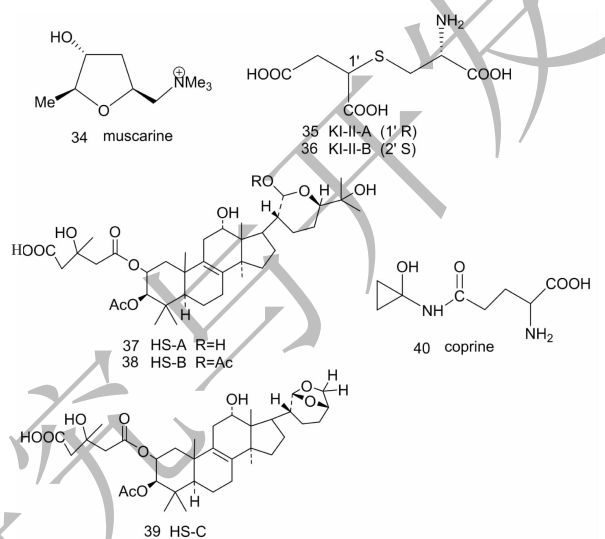


图 4 化合物 34~40 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 34-40

从豹斑毒伞 *Amanita pantherina* 中分离出了两种氨基酸 KI-II-A (**35**) 和 KI-II-B (**36**),这两种氨基酸是谷氨酸拮抗剂,抑制哺乳动物中枢神经系统中谷氨酸受体的拮抗作用^[31]。

在土黄黏滑菇 *Hebeloma spoliatum* 中分离出了三种毒素,分别命名为 HS-A (**37**), HS-B (**38**), HS-C (**39**)。HS-A 也在大毒滑锈伞 *Hebeloma crustuliniforme* 和 荷叶滑锈伞 *Hebeloma sinapizans* 中分离,有细胞毒活性。HS-A, HS-B, HS-C 以 100 mg/kg 的剂量腹腔内给药,导致小鼠四肢瘫痪后死亡^[32]。这些毒素不仅影响中枢神经系统,而且也影响自主神经系统。

墨汁鬼伞 *Coprinus atramentarius* 是一种致幻的蘑菇,其中的主要毒性成分是墨盖蘑菇氨酸 coprine (**40**)。这种毒素在体内没有活性,但是与含酒精的饮料一起使用后,会出现脸部潮红,如果酒精含量高,胸部和手臂也会潮红,头痛悸动、心动过速、呼吸急促等症状。这些症状能在几小时内缓解,但再次饮酒时,这些症状会在 48 h 后重新出现。Mich-elot^[33] 和 Haberl 等^[34] 发现当同时食用 *Lepiota as-*

pera 和含酒精的饮料时,会出现像墨盖蘑菇氨酸一样的症状,但是对 *Lepiota aspera* 中的毒性成分和中毒机制并不清除。

3 胃肠道中毒

月夜菌 *Lampteromyces japonicus* 是一种在夜晚发光的有毒的蘑菇。食用后会出现腹痛,吐泻的胃肠道病症。从 *Lampteromyces japonicus* 中分离出的主要毒性物质是 Illudins S (**41**) 和 Illudins M (**42**)。Illudins S 和 Illudins M 命名的由来是由于它的抗菌活性, Illudins S 能抑制 *Mycobacterium smegma*, Illudins M 能抑制 *Staphylococcus aureus*。临床前研究表明, Illudins S 和 Illudins M 对白血病细胞具有高毒性,其特异性的作用方式使他们能够克服耐药性。然而,它们对任何临床的症状都被证明是毒性过大。幸运的是,它们容易以克的数量级获取,并进行化学结构修饰来扩大其治疗指数和提高癌症的选择性^[35]。根据 Illudins S 结构,半合成出类似物 Acylfulvene (**43**),两者虽然结构类似,但是引起不同的生物学效应。Acylfulvene 作为一种生物还原性的抗癌烷基化试剂具有良好的治疗指数,然而 Illudins S 是高毒性的^[36]。

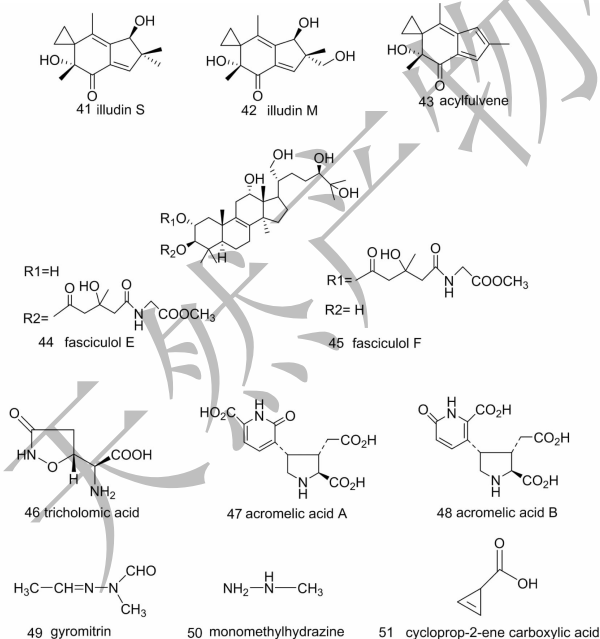


图5 化合物 41~51 的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of compounds 41-51

簇生沿丝伞 *Naematoloma fasciculare* 味道苦涩,具有毒性。食用后会引发呕吐、恶心、腹泻等胃肠道

病症^[37]。Suzhki 等^[38]从簇生沿丝伞 *Naema tolima fasciculare* 中分离出了毒性物质: fasciculol E (**44**) 和 fasciculol F (**45**)。这些化合物能对老鼠引起瘫痪和死亡。fasciculol E 和 fasciculol F 对老鼠的 LD₅₀ 值分别为 50, 168 mg/kg。

绿褶菇 *Chlorophyllum molybdites* 是具有胃肠道刺激的毒蘑菇,食用后会出现不同程度的恶心,呕吐,腹痛和腹泻(呈稀水样便)^[39]。Hashimoto 等^[40]在绿褶菇 *Chlorophyllum molybdites* 中分离出了一种毒蛋白: molybdophyllysin, 对老鼠有致死的作用。此外,摄入毒牛肝菌 *Boletus venenatus* 也能导致严重的胃肠综合症, Hirokazu 等^[41]从 *Boletus venenatus* 中分离出主要的毒性成分: 一系列的同工凝集素。对小鼠口服给药同工凝集素(剂量 40 mg/kg), 小鼠在 4 h 后出现腹泻; 在小鼠腹腔内注射不同剂量的同工凝集素(0.5、1.0、1.5 mg/小鼠), 一天内注射不同剂量的小鼠全部死亡。

4 其他毒性

鹅膏蕈氨酸不仅有致幻的作用,而且还能作为灭蝇剂。鹅膏蕈氨酸被用来捕捉苍蝇已有数个世纪,由于化学农药对农场农作物有影响,鹅膏蕈氨酸可以用来代替化学农药来杀灭苍蝇^[42]。口蘑氨酸 Tricholomic acid (**46**), 从毒蝇口蘑 *Tricholma muscaria* 中分离出来^[43]。口蘑氨酸能杀死苍蝇,但食用后对人体没有毒性。此外,鹅膏蕈氨酸和口蘑氨酸具有鲜味,其鲜味比谷氨酸钠强烈的多^[19]。

毒伞菌 *Clitocybe acromelalga* 是一种毒蘑菇,食用后会出现红斑性肢痛症的症状: 手脚剧烈疼痛和出现明显的肿胀,症状并持续约一个月^[44]。在 *Clitocybe acromelalga* 中分离出了其中的毒性物质: Acromelic acids A (**47**) 和 Acromelic acids B (**48**)。这两种毒素都显示出极强的神经激动作用^[45]。Acromelic acids A 和 Acromelic acids B 对人身体的主要影响作用在很大程度上仍是个未知数。Taguchi 等^[46]对老鼠稍内注射 Acromelic acids A 和 Acromelic acids B 时,发现注射 Acromelic acids A 的小鼠出现异常性疼痛是注射 Acromelic acids B 小鼠的一百万倍。Taguchi 等研究 Acromelic acids A 对小鼠骨骼肌中无髓鞘传入的反应行为,在小鼠肌内注射三种不同浓度的 Acromelic acids A (10 ~ 12, 10 ~ 10 and 10 ~ 8 M), 结果发现浓度为 10 ~ 10 M 的 Acromelic acids A 激发最强,这些结果表明 Acromelic

acids A 对小鼠骨骼肌中机械性无髓鞘传入有强大的兴奋作用。

类羊肚菌 *Gyromitra esculenta* 食用后会出现中毒的症状,临床资料主要表现为呕吐和腹泻,一段时间后出现黄疸,惊厥和昏迷^[47]。鹿花蕈素 Gyromitrin (**49**) 是新鲜类羊肚菌 *Gyromitra esculenta* 的主要毒性成分,鹿花蕈素在胃的酸性条件下迅速水解后会生成剧毒物质的甲基胍 Monomethylhydrazine (**50**)^[48]。Pyysalo 等^[49] 对类羊肚菌进行煮沸和干燥处理后,检测鹿花蕈素在羊肚菌的含量。结果发现类羊肚菌经过干燥和煮沸处理后与新鲜的类羊肚菌相比,鹿花蕈素的含量急剧下降。因此,在食用类羊肚菌前将其煮熟或干燥是没有毒性的。

亚黑红菇 *Russula subnigricans* Hongo 是红菇属中的剧毒蘑菇,已在中国、日本、中国台湾引起了数十人中毒死亡。中毒的症状主要为横纹肌溶解症,伴有急性肾损伤,严重低钙血症,呼吸衰竭,室性心动过速,心源性休克和死亡^[50-52]。Matsuura 等^[51] 以小鼠毒性为筛选模型,开展了亚黑红菇的毒素分离,并找到了致死毒素,称为环丙-2-烯羧酸 Cycloprop-2-ene carboxylic acid (**51**) 化合物,该毒素能引起横纹肌溶解,对小鼠的致死剂量为 2.5 mg/kg 体重。

5 展望

毒蘑菇物种多样性和毒蘑菇中毒素多样性是相当丰富的,由于毒蘑菇地理区系及民族习惯不同,毒蘑菇物种、发生季节及其中毒反应也不同。目前,每年都有蘑菇中毒的大量报道,这些报道也引起了越来越多研究者的关注。对于报道的中毒事件,主要的研究大多是在毒蘑菇的分类上,像细网牛肝菌 *Boletus satanas*, 褐盖粉褶菌 *Rhodophyllus rhodopolius* 能引起胃肠炎中毒,但对其中的毒素成分却并不了解。从墨汁鬼伞 *Coprinus atramentarius* 中分离出来的毒性成分墨盖蘑菇氨酸 coprine, 簇生沿丝伞 *Naematoloma fasciculare* 中分离出来的毒性成分毒性物质 fasciculol E, fasciculol F 以及从鹅膏菌属 *Amanita* 中分离出来的毒性成分 Virotoxin 等毒素,多数的研究是检测这些毒素在菌种不同组织部位的含量,对其中的中毒机理并不了解。对于这些毒素的相关药代动力学的报道更是少之又少,这给解毒等方面带来了难题。

毒菌及其毒素又是具有潜在开发前景的资源,鹅膏毒肽可专一性抑制真核生物 RNA 聚合酶 II 活

性,鬼笔毒肽可与肌动蛋白(F-actin)结合,由于鹅膏肽类毒素的这些特征,它们已经成为结构生物学、发育生物学、细胞生物学等研究领域中的重要工具性试剂^[53-55]。鹅膏蕈氨酸用作杀虫剂, Illudins S 和 Illudins M 是潜在的治疗肿瘤的药物,对其结构进行修饰来改善药理性质和扩大治疗指数^[56]。毒菌及其毒素可应用于生物防治、药用抗癌以及生物科技等许多方面,开发和利用有毒蘑菇资源将会造福人类。同时确定毒蘑菇中毒素成分,中毒类型和中毒机理对解毒方面有很大的帮助,也能减少毒蘑菇对人类健康的危害。

参考文献

- 1 Yamaura Y. Recent trends of mushroom poisoning in Japan [J]. *Jpn J Tox*, 2013, 26(1): 39-43.
- 2 Zhou J(周静), et al. Analysis of hazard in mushroom poisoning incidents in China mainland [J]. *Chin J Emerg Med* (中华急诊医学杂志), 2016, 25(6): 724-728.
- 3 Li LJ(李林静), et al. Research progress on poisonous mushroom toxins classification and recognition [J]. *Chin J Food Hygi* (中国食品卫生杂志), 2013, 25: 383-387.
- 4 Santi L, et al. Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning [J]. *Int J Hepatol*, 2012, 2012: 487-480.
- 5 Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides* [J]. *Toxicon*, 1998, 36(1): 13-24.
- 6 Jo WS, et al. Toxicological profiles of poisonous, edible, and medicinal mushrooms [J]. *Mycobiology*, 2014, 42: 215-220.
- 7 Himmelmann A, et al. Lethal ingestion of stored *Amanita phalloides* mushrooms [J]. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131: 616-617.
- 8 Ibáñez-Samaniego L, et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: still a fork in the road [J]. *Liver Int*, 2016, 36: 952-953.
- 9 Karlson-Stiber C, et al. Cytotoxic fungi—an overview [J]. *Toxicon*, 2003, 42: 339-349.
- 10 Jaeger A, et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993, 31(1): 63-80.
- 11 Garcia J, et al. *Amanita phalloides* poisoning: mechanisms of toxicity and treatment [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 86: 41-55.
- 12 Garcia J, 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.
- 13 Esposito P, et al. Renal involvement in mushroom poisoning:

- the case of *Orellanus syndrome* [J]. *Hemodial Int*, 2015, 19 (4):1-5.
- 14 Shao D, *et al.* A novel orellanine containing mushroom *Cortinarius armillatus* [J]. *Toxicon*, 2016, 114:65-74.
- 15 Antkowiak WZ, *et al.* Photodecomposition of orellanine and orellanine, the fungal toxins of *Cortinarius orellanus* Fries and *Cortinarius speciosissimus* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1985, 41:769-771.
- 16 Nilsson UA, *et al.* The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defenses [J]. *Free Radical Bio Med*, 2008, 44:1562-1569.
- 17 Buvall L, *et al.* Orellanine specifically targets renal clear cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8:91085-91098.
- 18 Tsujikawa K, *et al.* Analysis of hallucinogenic constituents in Amanita mushrooms circulated in Japan [J]. *Forensic Sci Int*, 2006, 164:172-178.
- 19 Stebelska K. Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol; analytical methods and biologic activities [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35:420-442.
- 20 Johnston GA. Muscimol as an ionotropic GABA receptor agonist [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39:1942-1947.
- 21 Dinisoliveira R J. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(1):84-91.
- 22 Brown RT, *et al.* Pharmacokinetics of escalating doses of Oral psilocybin in healthy adults [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017 (10):1-12.
- 23 Griffiths RR, *et al.* Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance [J]. *Psychopharmacology*, 2006, 187:268-283.
- 24 Griffiths RR, *et al.* Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects [J]. *Psychopharmacology*, 2011, 218:649-665.
- 25 Hasler F, *et al.* Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans; a double-blind, placebo-controlled dose-effect study [J]. *Psychopharmacology*, 2004, 172:145-156.
- 26 Tyl? F, *et al.* Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24:342-356.
- 27 Mithoefer MC, *et al.* Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA [J]. *Lancet Psychiat*, 2016, 3:481-488.
- 28 McKenna DJ, *et al.* Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes [J]. *Neuropharmacology*, 1990, 29:193-198.
- 29 Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20:584-605.
- 30 Kosentka P, *et al.* Evolution of the toxins muscarine and psilocybin in a family of mushroom-forming fungi [J]. *PLoS One*, 2013, 8:1-9.
- 31 Fushiya S, *et al.* (2R), (1R) and (2R), (1S)-2-Amino-3-(1,2-dicarboxyethylthio) propanoic acids from *amanita pantherina*. antagonists of N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) Receptors [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41:484-486.
- 32 Fujimoto H, *et al.* Isolation, identification and pharmacological studies on three toxic metabolites from a mushroom, *Hebeloma spoliatum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40:869-872.
- 33 Michelot D. Poisoning by *Coprinus atramentarius* [J]. *Nat Toxins*, 1992, 1(2):73-80.
- 34 Haberl B, *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, 49:113-114.
- 35 Schober R, *et al.* Anticancer active illudins; recent developments of a potent alkylating compound class [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18:790-807.
- 36 Pietsch KE, *et al.* Quantification of acylfulvene-and illudin S-DNA adducts in cells with variable bioactivation capacities [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 26:146-155.
- 37 Herbich J, *et al.* Fatal poisoning with the green-leaf sulfur cap (*Nematoloma fascicularis*) [J]. *Archiv fur Toxikologie*, 1966, 21:310-320.
- 38 Suzuki K, *et al.* The toxic principles of *Naematoloma fasciculare* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31:2176-2178.
- 39 Li HJ (李海蛟), *et al.* Species identification, poisoning symptoms and medical treatment of chlorophyllum molybdites [J]. *Chin J Emerg Med* (中华急诊医学杂志), 2016, 25:739-743.
- 40 Yamada M, *et al.* Molybdophyllysin, a toxic metalloendopeptidase from the tropical toadstool, *Chlorophyllum molybdites* [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2012, 20:6583-6588.
- 41 Horibe M, *et al.* Toxic isolectins from the mushroom *Boletus venenatus* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71:648-657.
- 42 Lumpert M, *et al.* Catching flies with *Amanita muscaria*; traditional recipes from Slovenia and their efficacy in the extraction of ibotenic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187:1-8.
- 43 Takemoto T, *et al.* Structure of tricholomic acid [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1964, 84:1230-1232.
- 44 Nakajima N, *et al.* Erythromelalgia associated with *Clitocybe acromelalga* intoxication [J]. *Clin Toxicol*, 2013, 51:451-454.
- 45 Konno K, *et al.* Acromelic acids A and B. Potent neuroexcita-

- tory amino acids isolated from *Clitocybe acromelalga* [J]. *J Am Chem Soc*, 1988, 110:4807-4815.
- 46 Taguchi T, *et al.* Excitatory actions of mushroom poison (acromelic acid) on unmyelinated muscular afferents in the rat [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 456(2):69-73.
- 47 Patocka J, *et al.* Gyromitrin, mushroom toxin of *Gyromitra* spp [J]. *Mil Med Sci Lett*, 2012, 81(2):61-67.
- 48 Arshadi M, *et al.* Gas chromatography-mass spectrometry determination of the pentafluorobenzoyl derivative of methylhydrazine in false morel (*Gyromitra esculenta*) as a monitor for the content of the toxin gyromitrin [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1125:229-233.
- 49 Pyysalo H, *et al.* On the Occurrence of N-methyl-N-formylhydrazones in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta* [J]. *J Agr Food Chem*, 1977, 25:644-647.
- 50 Cho JT, *et al.* A case of mushroom poisoning with *Russula subnigricans*: development of rhabdomyolysis, acute kidney injury, cardiogenic shock, and death [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31:1164-1167.
- 51 Matsuura M, *et al.* Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning [J]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5:465-467.
- 52 Lee PT, *et al.* Rhabdomyolysis: an unusual feature with mushroom poisoning [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4):e17. 1-e17. 5.
- 53 Brueckner F, *et al.* Structural basis of transcription inhibition by α -amanitin and implications for RNA polymerase II translocation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15:811-818.
- 54 Samwer M, *et al.* The nuclear F-actin interactome of *Xenopus* oocytes reveals an actin-bundling kinesin that is essential for meiotic cytokinesis [J]. *Embo J*, 2013, 32:1886-1902.
- 55 Anderl J, *et al.* Chemical modification allows phallotoxins and amatoxins to be used as tools in cell biology [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2012, 8:2072-2084.
- 56 Arnone A, *et al.* ChemInform abstract; secondary mould metabolites. part 59. sesquiterpene illudanes; semi-synthesis of new illudins, structures and biological activity [J]. *J Chem Soc Perkin Trans*, 2001, 32:610-616.

(上接第 1475 页)

- 44 He XX(何羨霞), *et al.* Influence of different effective extracts of Mori Folium on HepG2 cells [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 21:192-195.
- 45 Wang HL(王慧莲), *et al.* Mechanism of emodin and berberine improves insulin resistance in HepG2 cells [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2009, 25:2044-2046.
- 46 Lu ZL(卢兆莲), *et al.* Molecular mechanism of cinnamon polyphenols on improvement of insulin resistance in HepG2 cells in vitro [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 18:276-279.
- 47 Zhang WY, *et al.* Amelioration of insulin resistance by scopolin in high-glucose-induced, insulin-resistant HepG2 cells [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42:930-935.
- 48 Wang GL(王冠梁), *et al.* The mechanism of ursolic acid in ameliorating insulin resistance HepG2 cell glycometabolism via PPAR α / γ [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med* (中药药理与临床), 2012, 4:24-29.
- 49 Lei HW(雷红伟), *et al.* Effect of genistin on improving free fatty acid-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes [J]. *J Integr Tradit West Med* (中西医结合研究), 2010, 4:178-181.
- 50 Qi CY(戚琛晔), *et al.* Dynamic effects of geniposide on expression of glucose transporter 4 in insulin-resistance HepG-2 cells [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2014, 30:537-539.
- 51 Li X, *et al.* Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation in vitro in a NAFLD cell model [J]. *Bio Rep*, 2013, 1(1):71-76.