

综 述

中草药引起肾损害的现状与预防

杨丽珍¹ 叶任高²

主题词 中草药/副作用 肾/病理学 肾疾病/化学诱导

崇尚自然,回归自然,是当今的一种时尚,传统的中医中药学也越来越受到世人的瞩目。以原生药为主的中草药,在医学领域被广泛地用来治疗或辅助治疗多种疾病,并取得良好的疗效。但随着中草药在医学领域的不断应用,有关中草药引起肾损害的报道日趋增多,已引起国内外学者的广泛注意。水能载舟,也能覆舟,因此,进一步了解和认识中草药的肾毒性,掌握其防治措施很有必要。

1 中草药引起肾损害的现状

有关中草药及其制剂所致的肾损害的报道有逐年增加之势,其中雷公藤、斑蝥、鱼胆、苍耳子、木通、山豆根、山慈姑、泽泻、蜈蚣、钩吻及含汞的中成药(如安宫牛黄丸,朱砂安神丸等)引起的肾损害报道最多。据1982年~1996年178篇583例中西药物致肾损害的文献报告,中草药引起的肾损害有47例,占8.06%,位居致肾损害药物的第三位^[1]。根据1960年~1993年间公开发表在123种期刊上780篇共3009例中药不良反应的报道,有关中成药、中药注射剂、中草药引起泌尿系统的不良反应分别占9.9%、1.6%、5.1%。该统计资料中,服用雷公藤发生不良反应有184例,其中肾损害发生率达25.5%,死亡率14.7%;斑蝥发生不良反应有38例,肾损害发生率为34.2%,死亡率也高达34.2%^[2]。另有19篇有关雷公藤中毒317例的文献报道,中毒死亡人数高达90例,占35%,其中78例死于急性肾功能衰竭,占86.7%^[3]。还有文献报道雷公藤中毒214例,肾损害占总例数54.2%,44例因急性肾损害致死,死亡率37.6%^[4]。关于鱼胆中毒的报道也逐年增多^[5],作者统计了1995年以来28篇鱼胆中毒281例的报道,肾损害发生率达98.2%(276/281例),急性

肾功能衰竭发生率高达89.3%(251/281例)。近年在国际上也发生了几起中草药致肾损害事件,如比利时的第一家开业10多年的中药减肥中心,在1991年3月~1994年2月的中药减肥人群中出现了46例肾衰竭病例,程度严重需作透析,其中有18例甚至作了肾移植术,在欧洲及世界引起了很大的震动。据报告,该减肥中心至1991年3月为止的既往15年的治疗过程中未发生过类似病例。1990年5月,医生在原来的方案中加入了汉防己(*Stephania tetrandra*)和厚朴(*Magnolia officinalis*)两种中草药。问题似乎从那时开始,截止至1994年2月,接受减肥治疗的数百人中已有76人发病,临床表现为较早出现严重贫血,无高血压或血压仅轻度升高,尿液检查有小管性蛋白尿,尿沉渣无异常,其突出表现为肾功能急剧恶化,血肌酐在3个月左右升高1倍,多在短期内发生肾功能衰竭。33名肾穿刺活检及4名肾—输尿管切除活检结果显示,突出的病理表现为广泛的少细胞性的间质纤维化及肾小管萎缩。76名病人中,除其中1人的治疗方案不含厚朴外,其余均含厚朴和汉防己^[6~9]。基于以上事实,他们认为,厚朴和汉防己可能会引起慢性间质性肾炎。这些教训告诉我们,应重视中草药引起的肾损害。

2 致肾损害中草药药性分析

对有关文献中提及的具有肾毒性的64味中药,从毒性分级(按药典记载的毒性分级)、性味、毒性成分、中毒量(致死量)等四个方面进行分析,详见附表。

从上表中可知,在致肾损害的中草药中,四分之三的中草药具有程度不一的毒性,这当引起临床的重视,应合理使用有毒中草药。对于毒性药物的认识,文献多有出入,尤其是小毒药物,此云有毒,彼云无毒,使人无法适从。如鱼胆,《本草纲目》、《名医别录》、《中药大辞典》均称无毒,但近年临床服鱼胆引起中毒的报道甚多,故应认为鱼胆有毒。性味方面辛味药占36味,苦味药占39味,可见辛、苦味是致肾损害中草药的最主要药味。辛味多含挥发性成分,苦味对胃肠道有刺激作用,经肾脏排泄对肾脏也有一定的刺激性。对肾脏有损害的成分,有的是有效的药理成分,有的是无药效作用

1 广州市中医医院肾内科,广州市珠玑路16号(510130)

2 广州中山医科大学肾脏病研究所

收稿日期:1997-02-18

附表 64 味致肾损害中草药一览表

毒性分级	药名	性味	有毒成分	中毒量	备 注
极毒	斑蝥	辛温	斑蝥素	内服 0.6g 以上	内服 1.5~3g 为致死量,外用 15g 为致死量
	钩吻	辛苦温	钩吻碱	内服即可中毒	
	红升丹	辛温寒	氧化汞	0.5~0.8g 以上	致死量为 1~3g。
	砒石	辛酸大热	三氧化二砷	10mg	致死量 0.1~0.2g。与酒同服,毒性大增
大毒	雷公藤	辛苦凉	雷公藤生物碱	中毒量不等,累积中毒	有每日 8~12g 引起中毒及嫩芽 7 个、根皮 30~60g 致死的报道
	巴豆	辛热	巴豆油、巴豆素(毒蛋白)	中毒量不等	有服用巴豆 1 粒即发生中毒,巴豆油 20 滴致死报道,忌与芦笋、猪肉同食
	草乌	辛苦热	乌头碱	3~5g	
	马钱子	苦寒	番木鳖碱	1.5~3g	排泄慢,有蓄积作用,马钱子生药 7 粒即可致死,治疗量与中毒量十分接近,忌与猪肉、茶叶、南瓜同服
有毒	朱砂	甘寒	硫化汞	5g 以上	常量久服可蓄积中毒
	雄黄	辛苦温	三氧化二砷	10mg	致死量 0.1~0.2g,有“雄黄见火毒如砒”之说
	轻粉	辛寒	氯化亚汞	0.8~1g	致死量 2~5g
	铅丹	辛微寒	四氧化三铅	2~3g	致死量 25g 以上,有蓄积作用
	密陀僧	辛咸平	一氧化铅	2~3g	有累计 9g 发生中毒报道
	胆矾	辛寒酸	硫酸铜	3~5g 以上	多外用,内服仅限于催吐
	蜈蚣	咸温	组织胺样物质、溶血性蛋白质	15g 以上	有 2 天连服蜈蚣 4 条致死的报道
	洋金花	辛温	东莨菪碱	干花 1~3g,果实 3 枚,种子 2~30 粒	有服果实 5 枚致死者
	大风子	辛热	大风子酸或大风子次酸	3g 以上	多为外用,一般不内服
	望江南子	甘苦寒	望江南子毒蛋白		
	相思子	辛苦平	相思子毒蛋白、相思子碱	9g 以上	有咀嚼半粒种子即发生中毒,2~3 粒致死亡的报道
	牵牛子	辛苦寒	牵牛子甙	15g 以上	注意鉴别伪品
	苍耳子	辛苦温	苍耳子毒甙	30g 以上	有一儿童两日内共服 60g 而死亡的报道,用水漂洗可降低毒性
	使君子	甘温	酚类和生物碱	30g 以上	炒用毒性较小,不宜与热茶同服
	白牡丹	辛苦温温	矾松素	30g 以上	
	商陆	苦寒	商陆毒素、商陆碱	20g 以上	煎煮 30 分钟以上毒性大为降低,忌与肉煮食
	芫花	辛苦温	芫花素及毒性油状物质	9g 以上	以醋制为宜,不要生用,不可用甘草解救芫花中毒
	大戟	苦寒	大戟碱和萜类衍生物	9g 以上	有报道 5g 发生中毒者,不宜与甘草配伍
	甘遂	苦寒	三萜类化合物(大戟酮等)	9g 以上	生用毒性较大,宜加工炮制后使用,慎与甘草合用
	乌柏	苦微温	乌柏苦味质	15~30g	
小毒	山慈姑	苦寒	秋水仙碱	15g 以上	本品异物同名者甚多,应予鉴别,无特效解毒药
	八角枫	辛温	毒藜碱	20~30g 以上	
	威灵仙	辛温	白头翁素、皂甙类	50g 以上	主要是过敏反应
	白头翁	苦寒	白头翁素和三萜皂甙	30g 以上	煎剂较安全
	水蛭	辛咸平	水蛭蛋白,水蛭素	15~30g	有一次 200g 中毒死亡报道
	白果	苦甘温平	白果中性素	中毒量不等	最小中毒量是 20 粒,与炮制方法有关
	马桑	苦寒	马桑内酯	根、叶、果实中毒量不等	有内服 7 粒致死的报道
	瓜蒂	苦寒	葫芦素 B、E、D	20g 以上	
	鱼胆	苦寒	组织胺类物质、胆盐及氧化物	1 个以上	
	毒覃	苦寒	毒伞肽	误食即可中毒	50g 可致死
	细辛	辛温	细辛挥发油	一般 15g 以上	提倡煎服
	土细辛	苦平	莪术烯酮	不等	不宜长期服用
	鸦胆子	苦寒	酚性成分	12 粒以上	易蓄积中毒
	皂荚	辛温	皂甙	15g 以上	不可长期服用
	丢了棒	辛苦微温	不详	40g 以上	
	川楝子	苦寒	川楝素	生楝实 6~8 以上,炒 30g 以上	忌用铁器煮、炒
	蓖麻子	甘辛平	蓖麻毒蛋白	内服可中毒	有报道儿童食 2~6 粒,成人 20 粒可死亡,炒熟较安全
	山豆根	苦寒	苦参碱、金雀花碱	12g 以上	有口服 60g 死亡者,不宜久煎,慎与大黄合用
	棉子(油)	辛热	棉酚	中毒量不等	中毒与炮制有关
无毒	木通	苦寒	马兜铃酸和木通甙	30g 以上	有服 50g 致急性肾衰,60g 致死的报道
	马兜铃	苦微辛寒	木兰碱和马兜铃酸	30g 以上	不可生用,要灸用
	防己	苦辛寒	汉防己碱、马兜铃酸和酚性生物碱	30g 以上	
	益母草	辛苦微寒	益母草素	90g 以上	一般较安全,但不宜连续超量服用
	虎杖	微苦微寒	蒽醌类化合物	60g 以上	常量可发生过敏反应
	泽泻	甘淡寒	甙类、生物碱	30g 以上	鲜泽泻刺激性强,不宜鲜用、生用
	柴胡	苦辛微寒	挥发油、柴胡皂甙	50g 以上	致敏量 35g
	槟榔	辛苦温	槟榔碱	60g 以上	不宜空腹服用
	丁香	辛温	丁香油酚	20g 以上	
	番泻叶	甘苦寒	番泻甙	15g 以上	
	芦荟	苦寒	芦荟甙,芦荟大黄素	9g 以上	宜入丸散,不入汤剂
	天花粉	甘微苦寒	天花粉蛋白		长期大量服用或特异体质
	松节	苦温	松节油(萜烯类)	3ml 以上	致死量 15ml 以上,一般不内服
	侧柏叶	苦涩微寒	侧柏酮	60g 以上	
	草澄茄	辛温	草澄茄酸	20g 以上	
	肉桂	辛甘大热	桂皮醛	15g 以上	可蓄积中毒,不可超量长期服用
	麝香	辛温	麝香酮	3g 以上	致死量 6g

的毒性成分。如极毒的斑蝥、钩吻、砒石(霜)、红升丹等多为外用药,内服禁用或忌用,所含的斑蝥素、钩吻碱、硫化砷、氧化汞既是有效药理成分,也是导致肾损害的成分。望江南子、苍耳子、相思子、巴豆等种仁所含的毒蛋白,则多是无效的毒理成分,可经炮制去除。中药的中毒量大小不等,中毒途径各异。有些经典中药书籍记载为无毒的中草药,超量使用也屡有引起肾损害甚至死亡的报道。如木通,《本草纲目》云:“木通无毒”。但现代研究发现木通有肾毒性作用。60年代后屡有中毒报道,且有多起中毒死亡病例^[10,11]。故应指出木通有毒,尤其是肾毒性。因而用于肾脏病治疗时,应予足够重视。除上表中列出的致肾损害的中药外,昆明山海棠、蜂毒、蜂蜜、六轴子、油桐子、臭梧桐、胖大海、天麻、黄独、土荆芥、金樱根、土贝母、海马、蛇胆、麻黄等也均有导致肾损害的报道,部分有中毒死亡的报道。

3 毒性机理

3.1 直接损害肾小管^[12]:很多引起肾损害的中草药,是直接损害肾小管上皮细胞,甚至发生广泛的近曲小管坏死,导致急性肾功能衰竭、尿毒症,甚至死亡。但坏死的肾小管有很强的再生能力,若能及时抢救,常可完全康复^[13]。常见的中草药有苍耳子、鸦胆子、白果、蓖麻子、马钱子、雷公藤、斑蝥、鱼胆、铅粉、商陆、雄黄、轻粉、朱砂、山慈姑、木通、泽泻、蜂蜜、川楝子、汉防己等。有报道雷公藤中毒死亡尸解发现肾脏表面有弥漫性出血点,两肾多发性乳头坏死,镜检见肾小管上皮细胞肿胀,数目明显减少,尤以近曲小管为著,符合中毒性肾小管坏死的病理变化^[14]。鱼胆主要是鱼胆毒素通过肾脏排泄时,引起肾小管尤其是近曲小管坏死,集合管阻塞,严重中毒发生急性肾功能衰竭。鱼胆致急性肾功能衰竭病人尸检材料表明,肾上皮肿胀,近曲小管上皮显著肿胀,颗粒变性、坏死,远曲小管也有坏死,肾间质水肿^[15]。动物实验也证实,木通中毒肾损害为急性肾小管坏死。

3.2 直接损害肾小球^[13]:部分有肾毒性的中草药是对肾小球有直接的毒性损伤,损害了肾脏实质细胞,致使肾小球变性坏死,导致急性肾功能衰竭、尿毒症,甚至死亡。这些药物有苍耳子、雄黄、斑蝥、雷公藤、桂皮、防己、蓖麻子、松节、牵牛子等。而斑蝥小剂量可损害肾小球,中毒量主要损害肾小管。

3.3 引起肾缺血^[13]:有些中草药严重中毒后引起消化道反应,由于激烈的呕吐、腹泻导致水电解质失调,血容量的降低,肾血流量的减少,肾缺血缺氧而致肾小管上皮细胞坏死出现急性肾功能衰竭。如商陆、臭梧桐、瓜蒂、山慈姑等在大剂量使用时会出现这种情况。

3.4 致溶血性反应对肾功能的损害^[13]:海马、独活、水

蛭、蜈蚣、皂荚是引起患者发生溶血性反应而加重肾功能的损害。

3.5 引起肾炎样改变^[13]:部分有肾毒性的中草药是因其有毒成分及其代谢产物在通过肾脏排泄时,对肾脏强烈的刺激,引起肾脏的损害,出现肾炎样改变。常见药物有:土荆芥、槟榔、大蒜、鸦胆子、防己、白头翁、芦荟、巴豆、牵牛子、山慈姑等。如牵牛子口服吸收后大部分由尿中排泄,可刺激肾脏使之充血,过量可使肾充血而发生血尿。而桂皮小剂量可刺激引起轻度利尿,大剂量或重复剂量则可招致肾炎。

3.6 引起间质性肾炎:汉防己、马兜铃致肾损害机理为间质性肾炎。马兜铃酸肾病的突出病理表现为广泛的少细胞性的间质纤维化及肾小管萎缩,皮质浅层病变较重、皮质深层及髓质病变较轻,存在一个明显的由外向内逐渐递减的梯度。严重的肾小管结构消失。有明显的血管病变。大血管不同程度硬化,小叶间动脉、出球小动脉管壁增厚,内皮细胞肿胀,管腔狭窄。肾小球病变相对较轻,可能继发于间质及小管病变,主要为球形硬化^[7,8]。

4 预防措施

为了避免中草药对肾的损害,应重视其预防措施:加强中草药用药知识的科普宣传,消除“中草药乃天然药物,没有毒副作用”等世俗观念,以引起临床工作者及患者对合理使用中草药的重视。对易引起误服误食的有毒中草药,应准确阐明其毒性,防止中毒事件的发生。控制剂量及疗程,避免随意改变药量、剂型及服法。对慢性病患者需长期服用某类中药时,应了解所含药效成分的排泄半衰期及其体内过程。对有蓄积可能的药物,应采用少量、间断服药的方法,减少蓄积中毒的可能。了解病人的肾功能,熟悉具有肾损害作用的中草药品种。若应用肾毒性很强的中草药,事先应作尿常规及肾功能检查。服药期间进行监测,肾功能不全者应禁用。注意患者的年龄、性别、生理状态等,对孕妇、老弱、儿童及过敏体质者慎用有毒中草药。

5 参考文献

- 1 欧阳芳,黄祥,赵汉臣. 583例药物致肾损害. 中国药房, 1997,8(4):177.
- 2 黄萍,王宁生. 国内文献有关不良反应的分析. 中药新药与临床, 1993,4(3):43.
- 3 朱天忠. 雷公藤中毒死亡90例原因探讨. 北京中医, 1995, 2:35.
- 4 朱天忠,卢长云. 几种具有肾毒性的中药. 中华肾脏病杂志, 1991,3:190.
- 5 徐学莲,徐富秀,陈明,等. 68例急性鱼胆中毒的抢救. 泸州医学院学报, 1996,19(2):139.

- 6 Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet, 1993, 341:387.
- 7 Depierreux M, Damme BV, Houste KV, et al. Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs. Am J Kidney Dis, 1994, 24:172.
- 8 Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? Kidney Int, 1994, 456:1680.
- 9 孙阳, 毕增祺. 中药马兜铃酸肾病与巴尔干肾病. 国外医学泌尿系统分册, 1995, 15(2):58.
- 10 周方钧, 吕惠文, 聂长丰, 等. 木通中毒致急性肾功能衰竭. 中华肾脏病杂志, 1988, 4:223.
- 11 李青. 木通中毒一例报告. 中医杂志, 1997, 38(7):421.
- 12 梁华龙, 郭芳. 中药毒副作用及其处理. 郑州:河南科学技术出版社, 1994.
- 13 杨芬明, 曾利纯. 实用毒性中药学. 北京:科学技术文献出版社, 199.
- 14 蒋云生, 赵水平. 雷公藤中毒所致急性肾衰 15 例分析. 湖南中医学院学报, 1987, 12:290.
- 15 吴大孝, 张宜富. 小儿急性鱼胆中毒——附 2 例尸检. 中华儿科杂志, 1980, 18(1):31.

'99 春季

第七届全国中医药图书展销会暨 首届人民卫生出版社全品种图书展销会

主 办:北京中医药书店 时 间:1999 年 4 月 6 日~5 月 31 日

地 址:北京中医药书店总店新门市展销大厅(400 平方米)

展销会在北京、天津、南昌及南京同时举办,规模空前,人民卫生出版社及全国百余家出版社近 6000 种医药图书优惠大展销。竭诚欢迎全国各级各类医药单位、团体及个人光临选购或来函邮购。备有详细书目,函索即寄。

主会场(总店新门市)地址:北京丰台科学城富丰园 32 号(丰台桥南);乘车路线:公主坟乘 811 路车,玉泉路、永定路乘 354 路车至终点站(丰台桥南马场站)即到;前门、六里桥乘特七路车至马场站,菜户营、六里桥乘 340 路车至丰台桥南站下,往前至富丰桥下十字路口右拐 50 米即到;联系电话:(010)63846837、6381686;联系人:华中健

特 别 推 荐

集专家、教授、学者于一身,以其独特的临床理论、高超的临床医技而饮誉于中外,国家级有突出贡献专家、博士生导师、全国著名老中医学术经验继承人导师王琦教授代表性学术专著:

王琦医学论文集 88.00
中医藏象学 80.00
中医体质学 26.00
中医研究方法简论 18.00
王琦男科学 78.00

北京中医药新技术研究 所北京岐黄文化艺术中心 独家推出 中国历代医家艺术画像(第一辑)

扁 鹊、华 佗

张仲景、王叔和、皇甫谧、葛洪、陶弘景、孙思邈、李时珍、叶天士
本中心特聘专业画家胡春福先生采用仿古宣纸精心彩绘,是收藏、装点诊室、医院、院校、办公室、书房的珍贵艺术品。规格:48×70cm、35×48cm;价格:全套 10 张 380 元,零购:60 元/张。



人体信息控制系统生理学——现代中医生理学和中药药理学 高亮、高德 定价:118.50 元 国内外人体信息系统生理学及病理生理学的开创性著作,首部现代中医生理学和中医治则药理学的巨著,对于提高中医辨证施治和中西医结合证结合治疗的临床疗效,对于中药新药的研制与开发,对于中西医结合实验研究和临床研究,对于疑难病中医治疗的临床研究,对于气功、特异功能和人体科学的深入研究,均具有重要的指导意义和参考价值。

内科辨病专方治疗学 戴西湖等 人卫版 定价 83.00 元 一部新型的中西医结合专著,王琦教授作为顾问专门为此书写了“论现代

中医临床诊疗体系的建立”的代序。序中评价本书“以辨病论治、专方专药为主要特色,并与中医传统辨证论治相结合,是一部反映当代中医诊疗体系的皇皇巨著,全书体现了实用性、新颖性、先进性和开拓性,既继承了中医药的特色与优势,又勇于创新,积极吸取现代科学技术和中西医最新研究成果,具有时代特色。必将对中医临床医学的发展起到重大作用和深远影响。

实用中西医结合诊断治疗学 医药科技版 定价 128.00 元(此为 5 年前定价,特别便宜) 我国首部也是唯一的中西医结合全科临床大型工具书。由姜春华、吴咸中、尚天裕、朱仁康、耿鉴庭、祝谌予、傅世

垣、唐由之、陈可冀等 149 位著名专家担任顾问和编著。

中药现代研究与应用 余静学苑版 全面系统整理和反映国内外近百余年来中药现代研究的最新成果,以内容新、信息量大以及学科知识系统化特点,对全面和深入了解本学科的进展,中西医科研选题,提高中药的临床应用水平、生产、研制和开发中医复方新药等均具有重要的参考价值。

第一卷 138.00 第二卷 138.00
第三卷 138.00 第四卷 138.00
第五卷 138.00 第六卷 138.00
第七卷 138.00 第八卷 138.00
穴位注射疗法临床大全 中医药版 定价 75.00 元

邮购办法:以上均为定价,凡一次购书不满 100 元者,需加 15% 邮资,100~300 元者加 10% 邮资,300 元以上者免收邮资;汇款时请注明书名、册数及收书人地址、姓名、邮编;汇款及通讯地址:北京 2983 信箱 北京中医药书店;邮编:100071;开户名称:北京中医药新技术研究所;开户行:建行北京丰台支行东大街分理处;帐号:26112875;联系电话:(010)63846837(邮购部,节假日休息);传真:63856680;联系人:华中健;总经理:府 强(医学硕士)。

(广告编号:19904-17)