

对“中草药肾病”的认识

王群红* 张朝晖* 范刚启* 李宏建*

摘要 近 20 多年来,人们对马兜铃酸可引起肾脏的损害已逐步有所认识,但在 10 多年前,这类病例报道较少,而且缺乏临床和病理分析,故一直未能引起医学界的广泛重视。“中草药肾病”的提出给我们敲响了警钟,提高对中草药毒性的认识迫在眉睫。认为“中草药肾病”的提法不妥,并就此提出一些不同的看法。

主题词 肾疾病/化学诱导 马兜铃酸/副作用

随着世界范围内回归自然的潮流,人们对植物药的需求大幅度增加,此类药物的毒副作用也越来越多地显现出来。近年来,西方国家提出的所谓“中草药肾病(Chinese herbs nephropathy, CHN)”在国内外引起了强烈的反响,使人们对天然植物药的安全性产生了怀疑,并成为当前国内外中西医界广泛关注的热点问题。我们认为,CHN 的提法不妥并就此提出一些不同的看法。

1 CHN 的提出

1990 年 5 月至 1992 年 5 月,比利时的一家减肥诊所误将含有马兜铃酸(一种已知的肾毒素)的中药广防己(*Aristolochia fanchi*)代替了原药方中无毒的粉防己(*Stephania tetrandra*)使用^[1],结果先后造成 100 多例 CHN,直接导致了 CHN 的提出。而该国的所有病例都发生在误用中草药的同一家诊所^[2,3]。

西方国家提出的所谓 CHN 是 1993 年 Vanherweghem 等^[1~3]报道的比利时妇女服用含有中草药成分的减肥胶囊后发生的一种新的、快速进展的间质性肾纤维化,具有以下显著特点:(1)在 1~2 年内发展为终末期肾病;(2)组织学显示具有明显广泛的间质性纤维化;(3)尿道上皮异型、恶变及低分子量蛋白尿。与其他间质性肾病相比,蛋白尿更低、贫血更重、肾衰发展速度更快^[4]。一旦发展为终末期肾衰,即使停用这种草药,也很难恢复。

2 CHN 的现状

自比利时的这家减肥诊所误用上述中草药以来,迄今确诊的 CHN 已有 105 例,其中 43 例发生肾功能衰竭(31 例做了肾移植,12 例正在进行血液透析并等

待肾移植),至少已发现了 18 例尿道上皮癌^[5]。

1999 年 8 月,英国首次报道了 2 例因湿疹服用中草药引起的特异性肾病,其中 1 例(服药 2 年)已做了肾移植,另 1 例(饮用药茶 6 年)正进行血液透析并等待肾移植。经分析发现,是用关木通替代了川木通所致^[3]。

1996 年波兰报道了 47 例老年妇女服用中草药后发生肾衰^[6]。日本近年也报道了几例 CHN,在服用的草药和保健食品中分析出了马兜铃酸,肾病患者多诊断为 Fanconi 综合征并大多发生在关西地区^[7~9]。

早在 1964 和 1965 年,我国学者^[10,11]就分别报道过超量服用木通(66g)造成急性肾功能衰竭的病例,其中 1 例死亡。李爱群等^[12,13]对 17 年中药致肾损害的临床分析结果表明,27 种中草药、5 种中成药引起 252 例肾损害(A 型反应 239 例,B 型反应 13 例),死亡 80 例(31.74%),主要为急性肾衰(77.38%)和各种肾炎(15.08%)。1995~1998 年在台湾不同的地区也发现了 12 例快速进展的纤维间质性肾病,7 例做了血液透析,其余均出现进展性肾衰,而且还发现了 1 例膀胱癌,这些病人的症状与 CHN 很相似,但服用中药的品种不详^[14]。此外,近年还不断有一些新的个案报道。最近,王丹华等^[15]还报告了 3 例 15~30 天的新生儿,因皮肤黄染不退,服中药汤剂 1.5~2.5 剂引起的急性肾衰(每剂含木通、泽泻、茯苓各 6g,茵陈 10g)。

迄今为止,国内报道的肾损害多为木通等中草药引起的急性肾衰,尚未见广防己引起肾衰的报道^[13,16~18]。马红梅等^[19]比较国内外两组病例发现,两组年龄相近($P>0.05$),男女比例国内为 14:7,国外为 1:12。国内组服药剂量大且时间短,肾毒性反应发作急骤,呈急性中毒病程;国外组服药剂量小且时间长,肾毒性反应发作迟缓,呈慢性中毒病程,提示两组的肾毒性机制可能有所不同。

3 对 CHN 的再认识

我国现有马兜铃科植物 40 种左右,其中少数是常用的中药,如马兜铃、青木香、天仙藤、广防己、汉中防己、关木通、寻骨风和细辛等。这些植物药中都含有马兜铃酸成分,有可能造成间质性肾损害。

3.1 马兜铃酸致肾损害的研究:我国 2000 年版药典分别收载了关木通(*Aristolochia manshuriensis*)和川

* 第二军医大学南京军医学院中医教研室,基础部,附属 414 医院中医科,《南京军医学院学报》编辑部,南京市马群街 2 号 (210099)

收稿日期:2001-09-09

木通(*Clematis armandii*)两个品种。其中关木通为马兜铃科植物东北马兜铃的干燥藤茎,常用量 3~6g;川木通为毛茛科植物小木通或绣球藤的干燥藤茎。防己是常用的利水肿和祛风止痛药,药用来源较多,名称比较混乱。其中广防己(木防己)为马兜铃科植物广防己的干燥根,常用量 4.5~9g,此外异叶马兜铃的根汉中防己亦入药;粉防己(汉防己)为防己科植物粉防己的干燥根。

关木通中的主要活性成分马兜铃酸具有很强的肾毒性,单次口服 10g 即可引起中毒,而这种剂量非常接近常用量。此外,由于它造成的肾脏损害为非少尿性急性肾功能不全,症状不突出,往往不易被察觉^[20]。中毒病例多发生在长江以北的关木通产区,而川木通产区未见中毒病例的报道^[21]。木通作为一种常用的中药,其主要功能是清热利尿和通经下乳。据考证,历代本草中均未出现过关木通这一名称,直到 1954 年任红安经过调查发现,我国商品木通主要来源于马兜铃科植物东北马兜铃^[22]。将马兜铃科的关木通作为木通使用,既无本草记载,又无确凿的利尿作用^[23],因此,应当慎用或停用。

崔太根等^[24]观察了药典法定剂量关木通水煎剂对大鼠肾功能及肾间质结构的影响。经 2 个月的观察表明,对大鼠肾功能及间质结构无明显的不利影响。分别给予雌性 Wistar 大鼠 10、50 或 100mg/kg 马兜铃酸灌胃,结果 3 天内就出现了肾损害^[25]。给予小鼠成人剂量 20 倍的关木通煎剂,连续 7 天,处死小鼠后,显微镜下可见近端肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落、肾间质出血、水肿等^[26]。马兜铃酸可以损伤肾的小血管壁,表现为管壁增生、增厚,管腔狭窄,引起缺血,特别是间质的慢性缺血,最终导致小血管萎缩及间质纤维化,病情多为不可逆性。对比利时的 39 例肾衰患者肾组织和输尿管的组织学检查和 DNA 加合物的分离与定量检测还证实了马兜铃酸、广防己和关木通的基因致癌性^[5]。

3.2 对 CHN 提法的置疑:目前,中草药引起的间质性肾病已有不少报道,这一问题应当引起我国学者的高度重视和审慎对待。我们认为 CHN 这一提法过于笼统,就象不能把西药造成的“青霉素肾病”、“普萘洛尔脑病”和“阿司匹林胃病”简单地称之为“西药肾病”、“西药脑病”和“西药胃病”一样。事实上,有相当一部分中西药使用不当都能造成肝肾损害。WHO 对药物不良反应的定义是,“为了预防、诊断、治疗疾病,或改变生理功能,人在常规剂量用药时出现的某种有害和非预期的反应。”而比利时发生的这一严重事件完全是误

用中草药造成的“灾难性药害”,不属于此定义范围。用西方学者自己的话讲是“误用或不经意地”(misuse 或 inadvertently)将广防己代替了粉防己^[2,5]。因此,我们认为,CHN 提法的不妥之处就象把用错西药所发生的同类情况统统称之为“西药病”一样。我们很赞同“马兜铃酸肾病”(aristolochic acid nephropathy, AAN)的提法和美国 FDA 对此病的表述——“植物成分所致的肾损害”。事实上中药肾损害在现阶段,对其产生的原因、机制实质还不能定论,亦无明确的诊断标准^[27]。此外,中西药合用可以增强、减弱、抵消或中和各自的作用^[28]。有人对中药复方的研究发现^[29],中药复方中化学成分相互间作用变化产生于诸药群煎共煮过程。在正确配伍的前提下,其增效表现一是变化后的物质基础药效比原来成分的药效好;二是降低原有药物的毒性,提高了药物的安全性;三是某些成分促进了有效成分的溶出量,间接产生增效的效应。但若配伍不当,情况则可能相反。

比利时这家诊所的减肥处方为注射剂(每周 1 次。洋蓟提取物 0.2mg,1991 年 7 月停用,氨茶碱 0.5mg);胶囊 A(口服,日 3 次。芬氟拉明和安非拉酮各 17~25mg,甲丙氨酯 0~50mg);胶囊 B(口服,日 3 次。波希鼠李皮粉 20~150mg,乙酰唑胺 25~45mg,颠茄提取物 1~2mg,粉防己粉和厚朴粉各 100~200mg)。处方中同时使用了针剂、复方西药和天然药粉或粉状提取物(powder 或 powdered abstracts)^[1,2],且中草药未经任何煎煮过程,保留了药物原有的毒性,其中中药之间、西药之间、中西药之间,针剂与粉剂之间所产生的相互作用在所难免。而粉剂可能比方药汤剂中马兜铃酸的含量要高得多,如使用的是广防己粉,因用量不大则可能是长期服用蓄积中毒;如使用的是广防己提取物,则可能是过量所致。另外,减肥过程中限制饮食所致的容量不足,使药物毒性成分吸收增加,也可能是造成这种肾病的原因之一。

总之,中药治疗没有遵循辨证施治和中病即止的原则,在众多的中药肾毒性的临床报道中,多缺少辨证施治的准确性^[27]或根本未经中医辨证,所有病人同服一种药,忽视了个体差异。药物名称混乱,常造成的误食、误用,对中草药的安全使用构成了威胁,而过量和滥用则是造成国内中草药肾损害的主要原因。

4 结语

综上所述,比利时发生的所谓 CHN 完全是由于误用而人为造成的一种“药害”,非常值得从中吸取深刻的经验教训。中医治病历来讲究辨证论治、合理用药。中草药的这种毒性,既有可能通过不合理的配伍而

发生,也有可能通过合理的配伍来消除。必须严肃指出的是,仅仅指出中草药的不良反应和毒性而不涉及其剂量和配伍问题是片面的、不恰当的,也是不科学的^[50]。CHN 的提出无疑对中医药走向世界产生了一些负面影响,但同时也给我们敲响了警钟,因为它有助于改变人们“中药无毒、无害”的错误认识,对防止不合理用药将起到积极的推动作用,从某种意义上说,更有利于中医药的发展。

参考文献

- 1 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 (8832): 387-391.
- 2 Vanherweghem JL. Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy). *J Altern Complement Med*, 1998, 4(1):9-13.
- 3 Lord GM, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet*, 1999, 354(917):481-482.
- 4 Reginster F, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(1):81-86.
- 5 Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med*, 2000, 342(23): 1686-1692.
- 6 Wankowicz Z, Obroniecka I, Morzycka-Michalik M. Nephropathy after use of Chinese herbs: rapidly progressive interstitial renal fibrosis or renal vasculitis? *Pol Arch Med Wewn*, 1996, 96(5): 474-478.
- 7 Sekita S, Kamakura H, Yasuda I, et al. Aristolochic acids in herbal medicines. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 1998(116):195-196.
- 8 Tanaka A, Nishida R, Sawai K, et al. Traditional remedy — induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1997, 39(8):794-797.
- 9 Tanaka A, Shinkai S, Kasuno K, et al. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area: a warning report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1997, 39(4):438-440.
- 10 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告. *江苏中医*, 1964, (10):12-13.
- 11 洪用森, 黄元林, 王永钧. 应用大剂量木通能使肾功能衰竭致死亡. *浙江中医杂志*, 1965, 8(12):32.
- 12 李爱群, 胡学军. 中药致肾损害的文献计量学分析. *药物流行病学杂志*, 1998, 7:84-86.
- 13 唐镜波, 吴蓬. 近 20 年国内中药不良反应报道分析. *华西药学期刊*, 1999, 14(5-6):377-378.
- 14 Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(2):313-318.
- 15 王丹华, 邵力华, 丁国芳, 等. 新生儿木通中毒的肾脏损害. *中华儿科杂志*, 2000, 38(6):392-393.
- 16 杜升东, 曹昉睿, 雷淑琴. 我国 1915 年~1990 年中药不良反应概况. *中国中药杂志*, 1992, 17(7):435-438.
- 17 郭世民. 试论中药不良反应的现状与预防. *云南中医中药杂志*, 1996, 17(5):58-60.

- 18 梁进权, 王宁生. 国内医药学期刊报道的中药不良反应分析. *中国中药杂志*, 2000, 25(1):56-58.
- 19 马红梅, 张伯礼. 关木通肾毒害及其防治. *中草药*, 2001, 32(4):369-370.
- 20 陈旻. 必须提高对中草药肾毒性的认识. *中国医学论坛报*, 2000, 26:13.
- 21 李峰, 程庆砾, 董柯, 等. 对 13 例木通中毒导致急性肾功能衰竭的分析. *中国中药杂志*, 1999, 24(7):435-436.
- 22 楼之岑. 常用中药材整理和质量研究 (北方编第三册). 北京: 中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社, 1996: 47.
- 23 王峰, 马双成, 毕培曦. 木通不良反应及临床应用商榷. *中草药*, 2000, 31(5):394-396.
- 24 崔太根, 王海燕, 尚明英, 等. 药典法定剂量关木通对大鼠肾功能及间质结构影响的研究. *中华肾脏病杂志*, 2000, 16(2):106-108.
- 25 Mengs U, Stotzem CD. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Arch Toxicol*, 1993, 67(5):307-311.
- 26 马红梅, 张伯礼, 范英昌等. 当归四逆汤加吴茱萸生姜汤和关木通的短期肾毒性实验研究. *中药新药与临床药理*, 1999, 10(3):156-158.
- 27 戴希文, 饶向荣, 李深. 中草药肾损害的现状及对策. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(1):58-61.
- 29 Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*, 2000, 355 (9198): 134-138.
- 29 严永清. 中药复方中物质基础的增效因素. *亚洲医药*, 2001, 5(5): 23-25.
- 30 王群红, 李宏建, 张朝晖. 中药不良反应的原因及对策. *中药材*, 2001, 24 (6):430-433.

· 征 文 ·

●中国中西医结合学会心血管病专业委员会拟于 2002 年 9 月在北京召开“第六次全国心血管病学术会议”, 征文如下。

内容: 中西医结合在下列疾病中的临床及实验研究: 冠心病血管病变与血管新生, 急性心肌梗塞, 不稳定心绞痛, 高血压病, 心力衰竭, 心肌炎, 心肌病。要求: 来稿以 4000 字内为宜, 并附 800 字中、英文摘要, 按目的、方法、结果、结论 4 个要素撰写, 用 A1 纸打印(有软盘请提供)。无摘要论文不予受理。请加盖单位公章, 恕不退稿, 如属科研基金资助项目请注明。截稿日期: 2002 年 5 月 31 日。来稿请寄: 北京市东单三条甲七号, 北京中西医结合学会黄毅收; 邮编: 100005。信封正面注明“全国心血管会议征文”。

●中国中医药学会拟于 2002 年 8 月上旬在上海召开“全国第六届专科专病学术研讨会”, 征文如下。

征文内容: 专科专病的中医及中西医结合的理论研究、实验研究和研究思路与方法; 专科专病的中医和中西医结合的经验总结和临床研究及科研成果介绍等; 兴办专科专病医疗研究机构的经验和体会; 民间特色的中医疗法、专病专方、专病专法、偏方验方的整理; 非药物疗法和中医外治法的应用研究; 专科专病的新药开发、新疗法、新成果及新器械的推广应用等; 名老中医专科专病经验总结。要求: 文稿限 2000 字以内为宜, 计量规范, 恕不退稿。务必写明作者姓名、职称、工作单位、通讯地址、邮编。每篇论文需交审稿费 20 元, 版面费 200 元。论文由中国中医药学会组织专家评审, 并发会议正式邀请通知书, 论文未被录用者, 版面费全部退回。与会代表由中国中医药学会颁发论文证书。来稿及汇款请于 2002 年 7 月 10 日前寄至河南省郑州市金水路一号河南中医学院基础部高天旭收, 邮编: 450008, 电话: (0371)5680237, 5934070。