

导赤散与单味关木通对动物肾毒性的比较研究

李春香¹ 赵玉庸² 陈志强¹ 丁英钧² 曹刚³

摘要 目的:探讨含关木通的复方导赤散与单味关木通对动物肾毒性的差异。方法:用含有关木通的复方制剂导赤散与关木通水煎液,分别以关木通每日 6g/kg、每日 12g/kg、每日 24g/kg、每日 48g/kg 不同剂量给大鼠连续灌胃 7 天,观察各组大鼠肾功能及肾组织形态学变化。结果:关木通各剂量组均有导致大鼠急性肾功能减退及组织形态学改变的作用,且与剂量呈正相关;复方导赤散使用关木通较单味应用关木通肾毒性低,且随配伍、剂量合理的调配而肾毒性降低显著。结论:关木通单味药应用有肾毒性,且随剂量增加而肾毒性显著;复方导赤散有降低关木通肾毒性作用;导赤散中关木通常规用量无毒。

主题词 导赤散/毒性 关木通/毒性 肾疾病/化学诱导

近年国内外不断有因服用单味中药关木通或长期服用关木通复方,或与西药配合应用而导致肾功能损伤病例报道,国外某些学者把该现象冠名为“中草药肾病”^[1~5],继而美国、英国、日本等国拒绝含有关木通的中成药进入他们国家,所以关木通的用药安全性日益受到重视。

关木通有毒已被世人知晓,但如何防治尚无良策。关木通是中药中常用的利尿药,作为复方汤剂成分之一,应用广泛,历史悠久,而且常用于肾脏疾病的患者。因此,要解决这个问题关键是选择适当的传统复方,探讨复方中关木通的肾毒性。众人皆知关木通含有马兜铃酸,对肾脏有肾毒性;而复方导赤散也含有关木通,其组分也含有马兜铃酸,是否与单味药关木通存在相同的肾毒性,目前尚不清楚。根据中医用药特点,大多组成复方以汤剂形式应用。所以我们选用马兜铃科关木通和复方导赤散水煎液对大鼠进行了急性肾毒性的比较实验研究。

1 材料和方法

1.1 中药水煎剂的制备:关木通购自河北医科大学中医学院门诊部,经河北医科大学药学院聂凤祉教授鉴定为马兜铃科植物东北马兜铃(*Aristolochia manshuriensis* Kom.)的干燥藤茎。

关木通制剂由本院中药制剂室制备。取关木通生

药材 3 000g,加水 6 倍,浸泡 60min 后,加热煮沸 40min,倾出 I 液,药渣再加 4 倍量水,煎煮 30min,倾出 II 液,后合并两次药液,过滤、浓缩制成 1 500ml 水煎液(相当于含生药关木通 2g/ml),4℃放置备用。使用前加温至 37℃。导赤散制剂是按王绵之主编全国高等医药院校试用《方剂学》规定剂量,由本院中药制剂室制备。取关木通、生地黄、生甘草梢各等份,竹叶少许,加水 6 倍,浸泡 60min,加热煮沸 40min,倾出 I 液,药渣再加 4 倍量水,煎煮 30min,倾出 II 液,合并两次药液,冷却,加入等量 95%乙醇,放入 4℃冰箱静置 48h,分离上清液,回收乙醇后加热浓缩至 1 500ml 水煎液(相当于含生药关木通 2g/ml),4℃放置备用。

1.2 动物分组及给药方法:由河北省实验动物中心提供的健康 SD 雌性大鼠,体重 160~180g(合格证号为医动字 04057 号),随机将大鼠分为正常对照组、关木通组、导赤散组。正常对照组 10 只;关木通组和导赤散组分别以每 kg 体重给关木通 6g、12g、24g、48g 4 个剂量组,共 9 个组,关木通 48g 组 20 只(因预实验死亡率较高,为 50%),其他每组 10 只,共 100 只。各给药组每天分两次以灌胃的形式,分别灌入关木通和导赤散水煎剂(均为 5ml 液体量),连续给药 7 天。正常对照组给等量的生理盐水(为 5ml 液体量)。由于关木通肾毒性严重,死亡率高,故在第 8 天实验结束后对大鼠进行了观察并分析结果。

1.3 检测指标:在实验第 7 天把各剂量组大鼠均单独放入代谢笼中分别收集 24h 尿并断头取血,检测大鼠尿蛋白、尿肌酐(Ucr)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿糖(GLU)、血尿 β_2 -MG 等生化指标,试剂盒购自北京生物工程高技术公司。采用化学比色法检测 24h 尿 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 γ -GT 酶活性,试剂盒购于天津九鼎生物研究所。24h 尿蛋白采用 SS-S 比浊法测定。电子称测大鼠体重。

1.4 肾组织处理及染色:第 8 天实验结束留取肾组织标本。大鼠组织用 10%甲醛固定,经脱水、透明、石蜡包埋、切片后行 HE 染色。光镜观察不同药物组、不同剂量组对大鼠肾小管及肾小球的损伤情况。

1.5 统计学处理:数据均用 SPSS 统计软件处理。

2 结果

2.1 各组大鼠尿常规、体重比较:表 1 示,除 6g 组外,

1 河北医科大学中医学院,河北省石家庄市新石南路 324 号(050091)

2 河北医科大学中西医结合学院

3 河北医科大学基础医学院

收稿日期:2002-06-21;修回日期:2002-07-30

表1 各组大鼠尿常规、体重比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	尿蛋白(ml/24h)	尿糖(mmol/L)	尿量(ml/24h)	体重(g)
对照组	10	6.01±1.29	1.99±0.55	11.50±1.31	206.8±8.21
关木通组	6g	6.68±1.49	2.74±0.76	13.73±4.82**	198.8±8.43**
	12g	25.77±3.89**	5.80±1.24**	25.63±7.65**	196.67±6.92**
	24g	40.85±6.63**	8.84±0.95**	35.25±13.10**△	172±7.80**△
	48g	44.70±10.22**△	12.51±1.83**△	59.84±13.24**△	162±6.81**△
导赤散组	6g	6.13±1.21	2.08±0.44	10.56±1.71	204±7.42
	12g	7.37±1.74	2.45±0.61	13.96±4.92	202.51±6.93
	24g	9.29±1.95	4.85±1.05	27.85±7.32**	186±12.2**
	48g	13.83±2.29**	9.16±1.83**	29.86±5.86**	177±8.34**

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与导赤散相同剂量组比较, △ $P < 0.01$ 。下表同

表2 各组大鼠肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	血 β_2 -MG(μ g/ml)
对照组	10	16.33±2.34	181.11±23.88	3.28±0.91
关木通组	6g	23.83±3.71*	194.38±19.50*	3.95±0.52
	12g	31.10±4.65**	211.25±44.30*	4.25±0.79*
	24g	30.07±4.27**△	280.37±60.18**△	4.99±1.22**
	48g	37.67±5.57**△	283.75±59.98**△	4.59±0.52**△
导赤散组	6g	16.75±1.16	182.13±14.11	3.82±1.09
	12g	18.38±1.59	192.10±15.80	4.29±1.01*
	24g	19.13±4.25*	199.63±12.22*	4.85±1.13**
	48g	20.25±4.91**	214.50±26.16**	4.75±0.84**

表3 各组大鼠尿 NAG、 γ -GT 酶活性及 β_2 -MG 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	尿 NAG(U/L)	尿 γ -GT(U/L)	尿 β_2 -MG(μ g/ml)
对照组	10	14.21±2.52	9.50±2.58	2.21±0.86
关木通组	6g	14.89±1.38	16.06±2.49**	4.43±1.48*
	12g	17.22±3.61	16.69±3.14**	4.65±1.45*
	24g	29.50±3.55**	24.69±5.25**△	5.42±1.22**
	48g	32.26±6.58**△	28.50±6.59**△	8.59±3.38**△
导赤散组	6g	14.59±2.43	9.13±1.28	3.39±0.80
	12g	15.86±3.55	9.75±1.97	3.68±1.01
	24g	18.96±3.25	14.88±1.24**	4.99±1.45**
	48g	21.02±3.57**	16.50±2.42**	5.66±1.35**

关木通其他剂量组尿蛋白含量与正常对照组相比均有显著差异,而导赤散组仅有 48g 剂量组尿蛋白明显高于对照组,但明显低于同剂量关木通组($P < 0.01$)。关木通组除 6g 组外,尿糖含量均明显高于对照组,而导赤散组仅有 48g 剂量组高于对照组,且明显低于同剂量关木通组($P < 0.01$)。关木通组 24 小时尿量均明显高于对照组,而导赤散组仅 24g 组、48g 组 24 小时尿量明显高于对照组,且明显低于同剂量关木通组($P < 0.01$)。关木通组体重明显低于对照组,而导赤散组仅有 24g 组、48g 组体重明显低于对照组,且明显高于同剂量导赤散组($P < 0.01$)。

2.2 各组肾功能比较:表 2 示,关木通各剂量组与对照组相比肾功能改变均有显著差异。复方导赤散 6g 组、12g 组与对照组无显著差异;24g 组、48g 组大鼠各

项肾功能指标明显较同等关木通剂量组变化轻微。

2.3 各组大鼠尿 NAG、 γ -GT 酶活性及 β_2 -MG 比较:表 3 示,关木通各剂量组与对照组相比尿 NAG、 γ -GT 酶活性及尿 β_2 -MG 均有显著差异。导赤散 6g 组、12g 组与对照组无显著差异;48g 组大鼠尿 NAG、 γ -GT 酶活性及尿 β_2 -MG 明显轻于等量关木通组。

2.4 马兜铃酸含量的测定:经 RP-HPLC 法测定关木通药液中马兜铃酸含量为 0.3618mg/ml,导赤散中马兜铃酸的含量为 0.1887mg/ml。

2.5 大鼠肾脏组织形态学改变:常规染色,导赤散 12g 组大鼠仅可见皮质区部分肾小管上皮细胞轻度变性,与对照组无显著差异;导赤散 24g 组大鼠可见皮质区部分肾小管上皮细胞变性(变性轻微);48g 组大鼠可见皮质区部分肾小管上皮细胞坏死(粉染无细胞核

结构),其余为细胞变性;髓质可见肾小管(远区小管为主)细胞变性。

关木通各组大鼠病变性质相似,但程度差异较大。肾脏病变主要位于皮髓交界处,可见皮髓交界处小管上皮细胞坏死脱落,胞浆与基底膜分离。小管腔内可见大量蛋白管型及崩解的胞浆组织。关木通 48g 组大鼠可见皮质区小管上皮细胞大片坏死(粉染无细胞核结构),有少量炎细胞浸润(多为单核细胞);髓质可见肾小管(远区小管为主)充血水肿,管腔有蛋白液;24g 组大鼠皮质区部分肾小管细胞水肿,小部分肾小管上皮细胞坏死;髓质轻微变性。12g 组大鼠皮质区部分肾小管细胞变性较重,肾小管结构不整齐,个别炎细胞浸润;髓质基本正常。6g 组大鼠皮质区部分肾小管可见细胞水肿(颗粒变性)。

3 讨论

在复方导赤散与单味关木通对动物肾毒性的比较研究中,我们采用了不同剂量梯度与相应剂量的关木通组对照观察的方法。实验结果表明,关木通各剂量组均有导致大鼠急性肾功能损伤及组织形态学改变作用,且随剂量增加而大鼠体重、肾功能、肾组织等改变显著。尤其 48g 关木通(相当成人用量 240g)组体重大减,肾功能严重受损,肾组织显示肾小管大片坏死,7 天内死亡率为 50%。该实验说明关木通大剂量使用是造成肾损害的主要因素,与文献报道是一致的^[6~9]。关木通的复方制剂导赤散有降低关木通肾毒性作用。如导赤散含有关木通 6g 组、12g 组与正常对照组相比,无论是肾功能、肾组织,还是体重、饮食、死亡率均无显著差异。导赤散含有关木通 48g 组对肾功能、肾组织有损伤,但较单味药关木通同等剂量组肾毒性轻微。因关木通复方的肾毒性试验研究报道较少。为了了解关木通在中药复方中是否存在肾毒性,我们选择了临床常用的利尿剂关木通复方导赤散作为被试对象。该方为宋代钱乙《小儿药证直诀》中清心利水方,方中关木通为君药。因该方组成简单,疗效可靠,广泛用于临床。

关木通大量服用是导致肾毒性的主要原因。实验的结果表明,不论是单味药关木通,还是关木通的复方导赤散,在剂量增大到一定量时(相当成人用量 240g),对动物肾脏均有不同程度的损害。剂量是确保用药安全、有效的重要因素之一。临床主要依据所用药物的性质、临床运用需要及患者的具体情况确定中药的具体用量。用量少则不能奏效,用量大超出人体负荷则产生不良反应。2000 年版《中华人民共和国药典》一部规定关木通内服剂量为 3~6g。关木通主要成分为马兜铃酸、木通皂甙等,小剂量有利尿作用,大剂量应

用使肾小管内药物或毒性代谢产物浓度明显升高引起中毒,可导致肾脏发生广泛坏死变性,肾小球滤过率降低,肾小管上皮细胞坏死,血中 BUN、Scr 升高,终致急性肾功能衰竭发生。故使用关木通严格控制剂量是防止肾毒性发生的重要措施之一。

合理配伍是降低关木通肾毒性的有效措施。本实验用关木通复方制剂导赤散含关木通 6g 组、12g 组在 7 天实验内,未见肾毒性;用至 24g、48g 虽出现肾毒性,但其损害的程度明显轻于相应剂量关木通组。这一结果为中药复方配伍的合理性提供了科学依据,也说明中药复方配伍原则具有科学性。同时表明单味药与其复方不仅是药物组成发生了变化,而且所含组分也发生着变化,相继所带来得结果也是不同的,所以方与药之间不能简单地相提并论、合二为一画等号,应以科学的态度认真对待。

参考文献

- 1 裘奇,刘世红,陈惠萍,等.木通所致大鼠急性肾损伤的实验观察.肾脏病与透析肾移植杂志,1999,8(1):15-18.
- 2 希雨.中药并不总是有益的Ⅱ:中药广防己和关木通的肾毒性不容忽视.国外医学植物药分册,2000,15(5):201-202.
- 3 尹广,胡伟新,黎磊石.木通中毒的肾脏损害.肾脏病与透析肾移植杂志,1999,8(1):10-14.
- 4 黎磊石.由木通肾毒性研究带来的思考.肾脏病与透析肾移植杂志,1999,8(1):1-2.
- 5 谌贻璞,陈文.马兜铃酸肾病存在四种临床病理类型.中华肾脏病杂志,2000,16(6):406-407.
- 6 马红梅,张伯礼.当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通肾毒性报告概况.中草药,1999,30(1):76.
- 7 马红梅,张伯礼,范英昌,等.当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通、八月札茎短期肾毒性实验研究.中草药,1999,30(10):760-762.
- 8 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):106-109.
- 9 蔡浙毅,周锦明,葛缘仁.木通引起肾损害的实验研究.中华肾脏病杂志,2001,17(4):263.

您只需打个电话:

《乙肝康复》手册、VCD 光盘寄到家

欢迎咨询、索取

防治乙肝

“家庭医生”普及工程启动

诚聘“家庭医生”顾问(兼职医生、包括乡医),年龄不限、待遇优厚、

资料备索

主办单位:北京华神制药有限公司

地址:北京东直门内北新仓 18 号华神制药有限公司

邮政编码:100700,联系人:杜主任、武小姐

电话:010-64014411 转 3186,010-64024363 转 307

(广告编号:20030321)