



请选地区

[专家检索](#)[专科检索](#)[医院检索](#)[药品检索](#)当前位置: [首页](#) >> [专家讲坛](#) >> [含马兜铃酸中草药及马兜铃酸肾病的循证医学观点](#)

当前共有注册会员2713位, 30位在线

含马兜铃酸中草药及马兜铃酸肾病的循证医学观点

作者: 樊均明, 唐 嵘 (四川大学华西医院肾脏科[原华西医科大学], 成都 610041) 文章来源: 2006-1-3

8:04:04 点击: 1070次

当今一种时尚是崇尚自然、回归自然。传统的自然医药 (Nature medicine), 特别是中医药受到人们的青睐。随着中草药在医学领域的不断应用, 某些中药如关木通及广防己等引起的肾脏损害已日益受到重视。1964年我国曾首次由吴松寒报告了两例因服用大剂量木通导致急性肾功能衰竭 (ARF) 者 [1], 此后陆续有个例报告 [2-4]。1993年比利时学者报道 [5], 患者在服含广防己和厚朴的中草药减肥治疗后, 出现进行性肾损害, 被称之为“中草药肾病” (Chinese herb nephropathy, CHN)。据初步研究, 这些中草药均含有马兜铃酸 (aristolochic acid, AA), 国内学者建议为“马兜铃酸肾病” (aristolochic acid nephropathy, AAN)。本文对含马兜铃酸中草药及马兜铃酸肾病作一评价。

1. 马兜铃酸的植物及其分布、分子结构和检测方法

1. 1含马兜铃酸的植物及其分布

自然界种含有该成分的植物可能达600余种, 广泛分布在热带和亚热带地区, 在我国有40余种左右 [6] 我国的马兜铃 (北马兜铃的果实)、青木香 (马兜铃的根部)、天仙藤 (马兜铃的茎)、广防己 (木己防)、汉中防己 (异叶马兜铃)、关木通 (木通马兜铃)、寻骨风 (绵毛马兜铃)、朱砂莲; 德国的铁线莲状马兜铃; 美洲的蛇根马兜铃; 印度马兜铃、管花马兜铃、铁线莲状马兜铃、蛇根马兜铃、穆坪马兜铃、耳叶马兜铃等。这些植物的主要成分中均含有马兜铃酸, 其中一部分是常用中药, 用于治疗一些疾病。常用的含马兜铃酸的重成药有龙胆泻肝丸、八正丸、纯阳正气丸、大黄清胃丸、当归四逆丸、导赤丸、跌打丸、冠心苏合丸、辛夷丸、十香返生丸、济生结核丸。

1. 2马兜铃酸分子结构

马兜铃酸是马兜铃科马兜铃属植物中所含的共同成分, 是植物界中发现的第一个硝基化合物, 自然界中最基本马兜铃酸有6种 [6], 即马兜铃酸A或I、B或II、C或IIIa、C甲醚或III、D或IVa和D甲醚或IV, 其分子结构分别为C₁₇H₁₁O₇N、C₁₆H₉O₆N、C₁₅H₈O₇N、C₁₆H₁₀O₇N、C₁₆H₁₁O₈N、C₁₇H₁₃O₈N。

1. 3马兜铃酸的检测方法

目前马兜铃酸的检测方法主要有离子交换柱层析 (ion-exchange chromatography)、极谱法、荧光分析和气相色谱分析、TLC-UV分光光度法、TLC-Scan法、高效液相色谱法 (HPLC)、薄层层析和反相高效液相色谱法 (reversed-phase HPLC)。一般来说, 这些方法都具有简便、快速准确、灵敏和回收率高的优点。

2 马兜铃酸的药理作用和临床应用

[在线专家](#)

::: 站内搜索 :::

全部内容

请输入关键字

[论坛](#)[留言板](#)**明日在线专家****肾病防护**

- 健康长寿 贵在强肾
- 要充分重视继发性肾脏病的防
- 肾亏悄悄缠上年轻女性
- 慢性肾衰病人要补充钙吗?
- 肾病综合征饮食注意事项
- 肾病患者平时要清淡饮食

2.1 马兜铃酸的药理作用

马兜铃酸具有多种药理作用 [7-8]，如泌尿系统作用：利尿；呼吸系统作用：祛痰、扩张支气管；心血管系统作用：强心、降低血压、抗心律失常、扩张冠脉；神经系统作用：镇静、催眠、促递质释放；其它：抗菌、抑制肿瘤、抗过敏、抗炎、解热镇痛。

2.2 含马兜铃酸中草药的临床应用

大都临床复方或复方制剂应用，极少数单方应用。

3 马兜铃酸的副作用

3.1 马兜铃酸的肾外副作用

马兜铃酸引起肾外损害可涉及各系统 [7-8]，如恶心、呕吐、上腹不适等消化道症状，血小板减少，肝功能异常、过敏性紫癜、神经系统损害等。值得注意的是，长期服用小剂量含AA药物，不但可以导致慢性AAN，而且还可能致癌，尤其是泌尿系统及消化系统癌症。

3.2 马兜铃酸肾脏损害临床及病理表现 [9-10]

3.2.1 急性马兜铃酸肾病：短期大剂量服药者临床常呈非少尿性或少尿性ARF，可伴有近端及远端肾小管功能障碍，如肾性糖尿及低渗透压尿，且尿酶明显增高。尿常规显示蛋白尿，伴少量红细胞、白细胞及管型。可有轻度贫血，但是高血压不常见。光镜下呈急性肾小管坏死，近端肾小管上皮细胞变性、坏死，刷状缘脱落，有的仅残留肾小管基底膜，肾间质水肿，散在少量单个核细胞浸润，肾小球多无明显改变，小动脉内皮细胞肿胀。免疫荧光显微镜检查多为阴性。电镜检查可见肾小管上皮细胞微绒毛脱落，线粒体肿胀及线粒体嵴消失，部分细胞器崩解，基底膜裸露，肾间质水肿，肾小球内无电子致密物。

3.2.2 慢性马兜铃酸肾病：慢性AAN多由持续小量服用含AA药物引起，亦可由急性AAN不愈发展而来：肾功能损害常隐匿进展，速度不一；肾损害出现后及时停用含AA药物，也不能制止病变进展，肾功能仍持续恶化。患者出现肾损害后，常首先出现夜尿增多，而后逐渐出现各种肾衰竭症状。尿化验常发现肾性糖尿，低渗透压尿，轻微蛋白尿，少量红细胞、白细胞及管型。常伴轻至中度高血压，贫血出现早。光镜下肾间质呈寡细胞型纤维化，肾小管萎缩或消失，肾小球基底膜呈缺血性皱缩，毛细血管祥塌陷，直至进展为缺血性硬化，小动脉壁增厚，管腔狭窄。免疫荧光显微镜检查多阴性。电镜下肾间质可见束状胶原纤维，肾小管基底膜增厚、分层，肾小球基底膜皱缩及节段性增厚，毛细血管塌陷。

3.2.3 肾小管功能障碍型马兜铃酸肾病：常发生在小量间断服用含AA药物后，出现乏力、口渴、多饮、多尿、夜尿增多等症状。实验室检查常呈远端(I型)或/和近端(II型)肾小管酸中毒表现(为阴离子间隙正常的高氯性代谢性酸中毒，常伴低血钾、低血钙及低血磷，I型尿pH常 >6.0 ，尿可滴定酸或铵减少，II型尿碳酸氢盐增多)，甚至出现完全性或不完全性综合症肾性糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿及尿酸盐尿等。合并尿浓缩功能减退，尿渗透压低。光镜下见近端肾小管上皮细胞扁平，弥漫空泡变性，部分崩解脱落，管腔扩张，肾间质或无明显病变或呈轻度灶状寡细胞性纤维化。肾小球正常，小动脉壁增厚。免疫荧光检查阴性。电镜检查可见肾小管上皮细胞线粒体肿胀，微绒毛脱落，部分崩解脱落。

4 马兜铃酸肾病防治

4.1 预防

马兜铃酸损害是由含AA的中草药引起，因此，要防止损害的发生，对含AA的中草药应尽量避免使用，如必须用也应从小剂量开始，短期应用为宜。或改进炮制方法，减少马兜铃酸含量，减轻其毒性。但对个别患者即使低剂量也可引起损害，仍应警惕。

4.2 治疗

目前尚无成熟的治疗方案。有用泼尼松 $1.0\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 治疗1个月后每2周减 $0.1\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ ，最后以 $0.15\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 维持有一定疗效 [5]。此外，早期应用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂 [9]及冬虫夏草 [11]可以防止或减轻间质纤维化的进展。对于进入终末期肾功衰(ESRD)的患者，需采取替代治疗，即透析或肾移植。

5 马兜铃酸药物的循证医学

5.1 中药药物的有毒和无毒是相对的

任何一种药物，都有其规定的安全剂量范围，在过量使用的情况下均会表现出其特定的器官毒性(如肾毒性、肝毒性，或骨髓抑制及生殖抑制作用等)。长期以来人们有一种误解，认为中药是来源于天然的植物，是无毒的且是绝对安全的。而实际上，传统医学对中药的毒性早有记述。《神农本草经》序中记载：药有酸咸甘苦辛五味，又有寒热温凉四气及有毒无毒。我们应该认识到药物的有毒或无毒是相对的。影响中药有毒或无毒的因素有很多，包括药物的品种、炮制方法、配伍、剂型、煎制方法、服用方法、剂量及个体体质差异。因此，在临床上必须增强依法(药典)应用中药的概念。就关木通而言，大剂量服用可能是导致其肾毒性的关键因素。

5.2 引起马兜铃酸肾病的主要原因

(1) 处方者为非正式中医药专业人员。由于不能真正掌握中医药理论指导实践，导致出错。(2) 药物品种的差异和用量。其实，什么动植物可以为药，有什么功效，不但由其本身所决定，而且还关系到其收获时间、加工炮制方法以及药物的配伍和用量，而目前出现的关木通肾损害是误用、错用所致，不是中医药学的错误。(3) 个体差异。体质特异性所导致的致敏性损害中西药物都难以避免。虽说至今尚无中草药肾毒性发生与人类遗传或基因相互关系的研究，但其中的相关性可能是存在的。

5.3 法定剂量下不会造成肾损害

中药的剂量问题是构成中医药理论体系的一部分。每味药均有严格的剂量范围。《中药大辞典》载木通的用量为1~2钱(相当于3~6克)。至于关木通，其用量更低至为0.5~1.5钱(相当于1.5~4.5克)。这样剂量下的复方应用未曾有任何毒性报道。现代科学实验也证实了药典法定剂量的关木通也是安全的。王海燕教授指导学生完成了“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”课题 [12]，用关木通生药1000g制成500mL水煎剂(2g生药/mL)，按药典规定剂量1 g/kg灌胃予200~250g的Wistar大鼠(约相当与人类剂量的0.1g/kg)，结果未发现任何明显的肾损伤迹象，无论是反映肾小球功能的血肌酐还是反映肾小管功能的尿酶、尿糖、尿蛋白，在关木通组与正常对照组之间均无统计学差异。在光镜下对肾组织形态结构的观察亦未能发现明显的肾小管间质的病变，为进一步证实其结果，还对肾间质细胞外基质的主要成分纤连蛋白(fibronectin, FN)在肾间质的分布亦和正常组完全相同。由此看来，两个月的观察期未能发现药典法定剂量的关木通水煎剂对大鼠的肾功能、肾脏组织形态及细胞外基质成分有明显的不良影响。虽然种种证据表明木通尤其是关木通具有肾毒性，但本研究的结果显示：药典规定用量的关木通并不会引起大鼠肾间质纤维化病变。木通(尤其是关木通)相关的肾损害机制仍有待进一步的研究。

5.4 科学地开展中草药肾毒性的临床研究

现在，国内外一些权威单位开展的有关研究将中草药肾毒性的研究提高到一个重要地位，早期对中草药的毒副作用提出预警性的认识完全必要。但中草药导致肾损害还多限于病例报告，尚缺乏深入研究，有关中草药导致肾损害的发病机制也尚待进一步阐明。早期的个案临床报道只是提出了认识这种现象的一些线索，但由于疾病种类、用药过程、药物的相互作用、个体差异等种种因素的影响，结论的可靠性值得怀疑，缺乏科学的流行病学研究；部分实验研究也忽视了人和动物的种属差异，简单地将动物实验的结果比照人类现象也不尽科学。如关木通比较容易伤害啮齿类动物的肾小管，而人类是属于哺乳类高级动物。所以，重视中草药毒性作用的研究应当避免成为渲染中草药毒性作用的一种手段。

5.5 卫生决策建议


中草药是我国医学的宝贵财富，在许多疾病的治疗过程中可以得到较好疗效。马兜铃酸肾病的发现提醒我们必须重视中草药的毒副作用。对中草药的使用既要防患于未然，消除“中草药乃天然药物，没有毒副作用”等世俗观念，又不能“因噎废食”，片面夸大中草药的毒副作用而忽视治疗疾病疗效好、副作用少的优点。对管理部门应组织进一步的工作：1、评价检测马兜铃酸的方法；2、研究制定马兜铃酸中毒剂量标准；3、制定含马兜铃酸复方药品的管理条例；4、研究马兜铃酸治疗和预防方法的评价。总之，我们应该规范使用中草药，使在我国用于治疗疾病已有2000多年历史的传统祖国医药更好地造福人类。


参考文献：


- [1] 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告[J]. 江苏中医, 1964, 10:12-14.
- [2] 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[J]. 浙江中医杂志, 1965, 12: 32.
- [3] 侯明斋, 胡增志, 蔡庆堂, 等. 急性木通中毒致死1例报告[J]. 新医学, 1976, 7: 535.
- [4] 周方钧, 吕惠文, 聂长丰. 木通中毒致急性肾功能衰竭[J]. 中华肾脏病杂志, 1988, 4, 223-224.
- [5] Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs[J]. Lancet, 1993, 13;341:387-91.
- [6] 丁林生. 马兜铃属(Aristolochia)植物的化学成分[J]. 中草药, 1983, (9): 40-48.
- [7] 王浴生. 中药药理与应用[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [8] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996.
- [9] 张晓明. 马兜铃酸引起的肾脏损害[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 2000, 20(3): 101-103.
- [10] 谌贻璞, 陈文. 马兜铃酸肾病存在四种临床病理类型[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 6, 406-407.
- [11] 尹广, 胡伟新, 黎磊石. 木通中毒的肾损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志., 1999, 8(1): 10-14.
- [12] 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[J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(2): 106-109.

相关链接


[\[更多信息\]](#)


 [叶传蕙教授治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的经验](#)

 [刘玉宁-陈以平教授治疗肾病临床经验探讨之二
\(摘要\)](#)

 [邓跃毅-尿液蛋白质组学在肾脏病研究中的应用](#)

 [梁萌-抗生素在连续性血液净化中的运用](#)

 [方敬爱-结肠透析疗法](#)

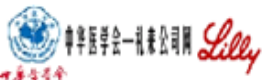
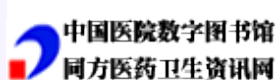
 [谢院生-从发病机制探讨IgA 肾病的治疗](#)

专家评论

[\[查看专家评论\]](#)

用户名: * 密码: *

友情链接



[265上网导航](#)
[中国胃病网](#)

[shen39论坛](#)
[中国肾病康复](#)

[中华医学会](#)
[临床心电图](#)

[中国中西医结合学会](#)
[肾脏病分会](#)

登陆总数:

[网站简介](#) · [广告服务](#) · [招聘信息](#) · [网站律师](#) · [在线答疑](#) · [网站申明](#) · [联系我们](#)
中国中西医结合肾脏病网 版权所有 *本站信息仅供参考 不能作为诊断及医疗的依据*