

中药中马兜铃酸的毒性研究进展

蒋贵仲, 陈 灵

(上海交通大学生命科学技术学院, 上海 200240)

摘要: 某些含马兜铃酸的中药会引起马兜铃酸肾病, 这一现象已引起了人们的广泛关注。文章综述了含马兜铃酸的中药、马兜铃酸的毒性作用、马兜铃酸肾病发病机制及其原因。

关键词: 马兜铃酸; 毒性

中图分类号: R9 **文献标识码:** A

New Research Progress of Toxicity of Aristolochic Acid in Traditional Chinese Medicine

Jiang Guizhong, Chen Ling

(School of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract: Some traditional Chinese medicines (TCM) containing aristolochic acids (AA) will cause Aristolochic Acid Nephropathy (AAN), and this phenomenon has being paid important attention. This paper reviewed TCMs containing aristolochic acids, the toxicity of aristolochic acids, the pathogenesis and reasons for aristolochic acid nephropathy.

Key words: Aristolochic acid, Toxicity

马兜铃酸是硝基菲羧酸 (Nitrophenanthene carboxylic acid), 具有很强的生理作用, 主要含马兜铃酸 I (AAI), 马兜铃酸 II (AAII), 结构见图 1^[1]。含马兜铃酸的中药材可引起肾损害, 自从 FDA 公布了含有马兜铃酸的中草药引起的肾脏毒性的通告以来国内外中医药界对此产生广泛关注。

1 含马兜铃酸的主要单方和复方

1.1 单方

FDA 在 2000 年公布了含有马兜铃酸植物品种名单^[2], 包括马兜铃酸科马兜铃酸属 (*arisrolochia*)、细辛属 (*Asarum*)、木通科木通属 (*Akebia*)、毛茛科铁线莲属 (*Clematis*)、防己科千金藤属 (*Stephania*)、蝙蝠葛属 (*Menispermum*)、菊科川木通属 (*Vladimiria*) 等几十种植物。其中马兜铃酸属有马兜铃 (果实)、关木通 (藤茎)、广防己 (根)、青木香 (根)、天仙藤 (地上部分)、朱砂莲 (根)、寻骨风 (地上部分), 细辛属有细辛 (全草)、杜衡

(根), 木通属有木通 (藤茎), 铁线莲属有川木通 (藤茎)、威灵仙 (根及根茎), 风龙属有青风藤 (藤茎), 千金藤属有防己 (根), 川木香属有川木香 (根), 蝙蝠葛属有北豆根 (根茎), 云木香属有木香 (根)。

1.2 复方

含有马兜铃酸的中药制剂主要有龙荟丸、龙胆泻肝丸、大黄清胃丸、分清五淋丸、妇科分清丸、小儿金丹丸、跌打丸、安阳精制膏等。此外还有八正丸、纯阳正气丸、当归四逆丸、冠心苏合丸、辛荑丸、排石冲剂、十香返生丸、济生桔核丸等。

2 马兜铃酸的毒性作用

早期发现马兜铃酸类化合物可以抑制肿瘤细胞, 因其对肝、肾的毒性而放弃。后又发现具有镇痛、消炎、祛痰、利尿、调节血压、抗生育活性等作用以及可预防化、放疗引起的白细胞减少, 因此在临床上得到广泛应用。然而, 在使用过程中, 发现含马兜铃酸的中药可引

基金项目: 上海市科委中药现代化专项“传统经方的药效物质基础及复方减毒规律的研究”(05DZ19733)。

第一作者简介: 蒋贵仲, 男, 1982 出生, 四川省眉山人, 硕士, 主要从事中药毒理学研究。通信地址: 200240 上海交通大学生命科学技术学院陈灵实验室。E-mail: jianggzg@163.com。

通讯作者: 陈灵, 男, 上海交通大学教授, 上海市动物学会副秘书长、常务理事和上海市经济动物专业委员会主任。Tel: 021-34204349; E-mail: lingchen@sjtu.edu.cn。

收稿日期: 2007-07-13, **修回日期:** 2007-07-31。

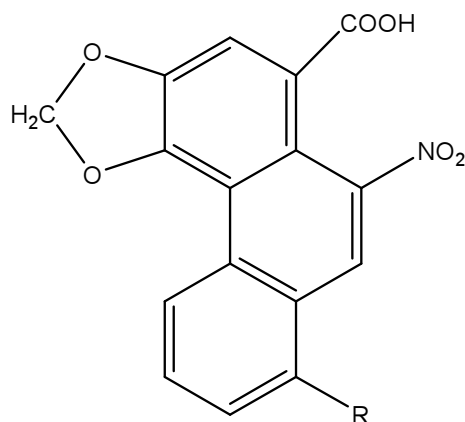


图1 马兜铃酸结构式

起以寡细胞性纤维化为特点的 AAN, 现已在许多国家停止使用。在研究 AAN 的过程中观察到马兜铃酸具有致癌性, 部分患者在进入慢性肾功能衰竭期后, 常并发泌尿系统肿瘤, 而在未出现终末期肾病之前, 可发生广泛转移的泌尿系统肿瘤^[3]。

2.1 急性毒性

大鼠口服马兜铃酸, 剂量 40mg/kg, 90% 的动物出现死亡。雌、雄大鼠口服马兜铃酸的 LD₅₀ 分别为 183.9mg/kg 和 203.4mg/kg; 静注分别为 74.0mg/kg 和 82.5mg/kg。雌、雄小鼠口服马兜铃酸的 LD₅₀ 分别为 106.1mg/kg 和 55.9mg/kg; 静注分别为 70.1mg/kg 和 38.4mg/kg。小鼠腹腔注射关木通提取物 LD₅₀ 为 19.4g/kg。雄性小鼠口服 30mg/kg, 可降低肾小球滤过率, 使血尿、肌酐增加, 引起肾衰竭。动物组织病理学特征: 胃贲门浅表性溃疡, 肾小管坏死, 淋巴器官萎缩^[4]。

2.2 致癌性

马兜铃酸被认为是迄今为止对啮齿类动物最强的致癌物之一。20 世纪 80 年代初, Mengs 在马兜铃酸鼠类实验中, 用不同剂量组的马兜铃酸给大鼠灌胃, 3 个月 after 在两个高剂量组的前胃、肾盂和膀胱发生肿瘤, 低剂量组肾盂细胞出现不典型增生。提示肿瘤的发生可能存在剂量依赖性, 如观察时间延长, 低剂量组也有可能发现肿瘤。据此 Mengs 认为长期小剂量在体内蓄积, 可引发肿瘤^[5]。高艳丽等通过对 SD 大鼠连续给予相当一定量马兜铃酸的关木通浸膏水溶液灌胃, 发现其能诱发大鼠前胃和膀胱癌, 提示可能具有时间依赖性和器官特异性, 证实了马兜铃酸的致癌性^[5]。

2.3 肾毒性

AAN 的临床表现为: 恶心、呕吐、水肿、少尿。患者受损的肾脏会逐渐硬化、缩小, 严重者还会因肾衰竭死亡。早期出现的症状为严重贫血, 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^[6]。其表现主要有急性马兜铃酸肾病、慢性马兜铃酸肾病和肾小管功能障碍型马兜铃酸肾病三种类型。

3 马兜铃酸肾病发病机制的研究进展

马兜铃酸引起肾脏损害的特点是广泛的肾间质形成, 其致病机制不是很清楚, 目前存在许多观点。主要是细胞毒假说、免疫反应假说、缺血说、AA-DNA 加合物 (AA-DNA adducts) 致病假说等等, 其中细胞毒假说目前越来越得到广泛的认可。

3.1 细胞毒假说

细胞毒假说是由国内黎磊石院士于 1999 年最先提出马兜铃酸“具有‘胞浆毒’的特性, 长期滞留于细胞内带来慢性肾损害”的细胞毒假说。马兜铃酸具有细胞毒性, 它能通过如下多种途径导致各型 AAN: ①短期内大剂量马兜铃酸作用于肾小管上皮细胞, 可致该细胞坏死及凋亡, 出现急性 AAN; ②小剂量马兜铃酸作用于肾小管上皮细胞, 可使该细胞变性及萎缩, 出现肾小管功能障碍 AAN。③小剂量马兜铃酸反复作用于肾小管上皮细胞, 也可激活该细胞, 甚至致其转分化。活化的肾小管上皮细胞可释放 TGF β 等因子, 通过细胞间“串话”(cross talking) 作用于肾间质成纤维细胞, 激活后者分泌细胞外基质, 导致肾间质纤维化; 转分化成肌成纤维细胞的肾小管上皮细胞, 还能直接分泌细胞外基质, 加重肾间质纤维化。④马兜铃酸还能通过肾小管进入肾间质, 直接刺激及激活间质成纤维细胞, 分泌细胞外基质, 致成肾间质纤维化。后两种机制均参与了慢性 AAN 的形成^[7]。

3.2 免疫反应假说

AAN 间质为寡细胞性纤维化, 病变部位无明显炎细胞浸润, 免疫病理检查多为阴性, 故细胞和体液免疫机制均不是 AAN 的主要致病因素。但也有少数研究认为细胞免疫机制参与了 AAN 间质纤维化, 因为许多患者病变部位存在单个核细胞浸润。Vanherweghem 等对 12 例女性 AAN 患者给予激素治疗 1 年认为 AAN 间质纤维化可能也存在免疫因素参与^[8]。

3.3 缺血说

马兜铃酸可以损伤肾小血管壁, 表现管壁增生、增厚, 管腔狭窄, 引起缺血, 特别是间质的慢性缺血, 最终导致小管萎缩及间质纤维化^[9]。而最近一些国内外学者对 AAN 是否由于马兜铃酸引起提出置疑, 认为可能由中药中含有的一种血清素 (serotonin) 引起, 动物实验显示 serotonin 可引起大鼠肾血管收缩, 导致肾缺血

改变和间质纤维化。所以马兜铃酸是否可以导致肾缺血还有待进一步研究^[8]。

3.4 AA-DNA 加合物致病假说

马兜铃酸通过形成 AA-DNA 加合物 (AA-DNA Adducts), 使原癌基因 ras 基因发生 A-T 颠换突变而活化, 以及抑癌基因 P53 基因突变失去正常功能, 引起促增殖信号的增强和细胞分化异常, 导致肿瘤的发生。

Schemeiser 等首先在患者的肾组织中检测到这种加合物, 在口服马兜铃酸的大鼠前胃、肾和肝等组织中也发现相似的加合物。这种 DNA 加合物可以促发肾间质纤维化过程的发生, 而其它原因引起的肾病中未发现 DNA 加合物, 可能是马兜铃酸导致人类和动物肿瘤形成的主要原因。加合物一旦形成, 将长期存在, 这在人类得到了证实^[9]。

3.5 其他

近端肾小管刷状缘内中性多肽内切酶 (Neutral Endopeptidase) 含量的变化: Nortier 首先测定了在不同肾脏疾病的近端小管刷状缘内的中性多肽内切酶的含量, 发现健康人此酶含量约为 43.1 $\mu\text{g}/24\text{h}$, 而中草药肾病明显降低 (26.7 $\mu\text{g}/24\text{h}$), 终末期肾病者减少更为明显 (4.35 $\mu\text{g}/24\text{h}$)。这些结果提示这种中性多肽内切酶减少显示快速而不可逆的结构损害并影响近端小管总量, 反映了肾脏疾病的严重性。Colson C. R 等报告在 CHN 病人血中可测到一种叫血清素的物质, 它可以引起持续的肾小球前血管收缩导致缺血性肾损伤及巨噬细胞明显增殖, 在较短时间内进展为肾间质纤维化, 可能是 AAN 引起肾间质纤维化的原因之一^[10]。

4 马兜铃酸肾病的原因和思考

4.1 品种混用

由于中药饮片品种繁多, 来源于动物、植物及矿物, 名称也比较混乱, 由于基源相近, 外形相似等原因, 出现了众多的“同名异物”和“同物异名”的现象, 制定一个统一的标准的工作并非一朝一夕就能完成。如木通包括白木通、关木通和川木通, 含木通中药制剂龙胆泻肝丸的传统处分并无问题, 出现其导致的 AAN 是由于将“白木通”误用为“关木通”所致。又如防己, 来源较多, 名称亦较混乱, 其中主要有粉防己及广防己。广防己含有马兜铃酸成分, 有可能造成肾损害。比利时报道的因服用含防己的减肥药出现肾损害的患者很有可能误将广防己当粉防己使用^[11]。

4.2 中药滥用

长期以来存在中药无毒的误区, 对中药的毒副作用和不良反应认识不足, 导致中药的盲目使用, 甚至在

长期服用中药后出现毒副作用也没有引起医生和患者的足够重视, 对中药毒性的研究远远滞后于西药。含马兜铃酸中药多作为利尿剂用于有肾脏疾病的患者, 常引起非少尿性急性肾功能衰竭后不易引起注意, 或出现慢性肾功能衰竭后多误认为是原发病的加重, 造成 AAN 患者直至出现尿毒症时追问用药史才被发现和诊断^[12]。

4.3 超大剂量和长期服用

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。中药在短时间内用量大是引起肾毒性的主要原因, 据统计占 93.25%^[13]。关木通的毒性很大, 中国中药药典规定最大剂量不超过 3~6g^[14], 在此剂量范围内罕见有肾毒性的报道, 而临床上关木通的用量多大大超过规定用量。国内报道引起急性肾功能衰竭的剂量范围较大, 在 15~100g, 多数为 30g 以上, 甚至为 0~120g, 超大剂量用药多见于单味药用药。郑法雷^[15]等人用 5mg/kg·d 给大鼠腹腔注射, 用药 8 周前大鼠肾脏无明显损害, 24 周出现明显的肾脏间质纤维化病理改变。

4.4 违背中医辨证施治的原则

中医历来强调辨证施治、因人而异、对症下药, 且对中药的炮制方法、药物产地、配伍、剂型、煎制方法、服用方法和使用剂量都非常讲究, 其目的是增强其疗效、限制其毒性反应。

4.5 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, 马兜铃酸肾病的发生可能与不同个体的体质相关, 有的个体使用含马兜铃酸中药后出现肾功能损害表现, 但有的人使用含马兜铃酸中药后并不出现肾脏损害, 使用此类药物后肾损害的发生呈现出一定的个体差异, 其内在机制尚不清楚, 有待于进一步研究^[11]。

5 结语与展望

总结了含马兜铃酸及能引起马兜铃酸肾病的中药, 对马兜铃酸的毒性和马兜铃酸肾病的致病机制进行了探讨。讨论了某些中药导致马兜铃酸肾病的原因, 为很好地应用这些中药治病, 同时避免马兜铃酸肾病提供了一些良好的参考。

希望通过研究马兜铃酸肾病加强对中草药的研究和应用, 扬长避短, 尽快建立中药使用的统一标准, 尽量减少中药毒性作用和不良反应, 在世界各地建立中医办事机构, 及时澄清社会上出现的中药谬误, 为人类的健康事业作出贡献。

参考文献

- [1] Wei Li, Runkai li, Rapid Determination of Aristolochic Acids I and II in Some Medicinal Plants by High-Performance Liquid Chromatography[J]. Chromatographa, 2004,59:233-236.
- [2] 鲁静, 马兜铃酸相关中药材的探讨 [J]. 中国药品标准,2002,3(2): 49-50.
- [3] 梁世凯,马兜铃酸致癌性研究进展[J].《国外医学》泌尿系统分册, 2005,25(2):256-260.
- [4] 王宁生,马兜铃酸的毒性作用[J].中药新药与临床药理,2001,12(6): 394-395.
- [5] 高艳丽,邹万忠,董鸿瑞,等,关木通对大鼠致癌性的实验研究[J].中华肾脏杂志,2003,19(4):250-253.
- [6] 黄枝优,何秀田,马兜铃酸肾病的临床研究状况[J].时珍国医国药, 2002,13(8):494-495.
- [7] 谌贻璞,陈文,马兜铃酸肾病的研究进展[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2002,11(1):63-66.
- [8] 李瑛,马兜铃酸肾毒性作用及其机制研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2003,12(6):558-562.
- [9] 陈娅娟,吴俏银,叶惠兰,等,马兜铃酸毒理研究进展[J].广东药学院学报,2003,12(9):156-160.
- [10] 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.
- [11] 王志红,马兜铃属植物与马兜铃酸肾病[J].北京中医,2005,24(6): 361-36.
- [12] 程小红,含马兜铃酸中草药肾损害的原因与预防措施[J].陕西中医, 2006,27(4):460-461.
- [13] 李爱群,胡学军,中药致肾损害的文献计量学分析[J].药物流行病学杂志,1998,7(2):84-86.
- [14] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中国药典(一部)[M].北京:化学工业出版社,2005:43.
- [15] 郑法雷,张晓明,黄庆元,等,慢性马兜铃酸肾病动物模型的建立及其临床意义[J].中华医学杂志,2001,81:1095-1100.