

关于“中草药肾病”及中药毒性的认识

高琳 谢鸣

北京中医药大学方剂学学科

E-mail: yjsbxm@bjucmp.edu.cn

提要:“中草药肾病”现象提出了一个值得临床关注的中药毒性问题。作者认为,中药毒性产生与古今药材来源的混淆、超大剂量或超长时间用药、方药病证不符及配伍失当等因素有关。在临床用药过程中,考虑到上述因素并加以严格规范,其毒副作用是可以避免的。同时指出,无视千百年来中医长期应用中药的经验事实,简单地从有毒成分的角度提出有关中药禁用的观点是不当的。应重视中药及其制剂的毒性问题,加强对中药炮制和药味、化学等不同层次上配伍的毒理学研究,建立符合中医药特色的药理、毒理评价体系,以对中药及复方的安全应用起到真正的指导和监督作用。

关键词: 中草药; 肾病; 毒性

近些年来,随着中草药及其制剂应用的日益广泛,临床运用中草药引起不同程度的毒副作用的病例愈见增加。有关“中草药肾病”以及“中药毒性”的概念,引起了国内外许多学者的深切关注。“中药毒性”问题不仅直接影响到患者对中药的信任和中药的安全评价,而且严重影响到中医药的信誉和中药市场的国际化。本文提出有关该问题的一些看法,希望能引起学术界以及中医药管理部门的重视。

问题提出的背景

20世纪印年代中期吴松寒^[1]在国内首先报道了服用中草药木通致中毒的病例。70~80年代也陆续有这方面的报道^[2~3]。1993年,国外首次发现2例因服用减肥中药制剂引起特发型急进性肾间质纤维化,并证明与其中含有中草药防己、厚朴有关^[4~5]。1999年,英国也曾报道因服用含有中药关木通的制剂治疗湿疹引起肾功能衰竭^[6]。由此国外将中草药导致的肾损害称为中草药肾病(Chinese Herbs Nephropathy, CHN)。据统计,在欧洲因服用中药减肥制剂导致肾衰竭的患者已逾百人,日本也有类似的报道。对其服用的方药进行分析发现,其中均含有马兜铃酸(aristolochic acid, AA)类成分^[7]。

研究表明,AA类成分对肾脏损伤的主要特征为:糖尿,肾小管性蛋白尿,间质性肾炎,急进性肾功能衰退,泌尿道上皮发育异常,且有恶变倾向^[5];泌尿系统各组织中形成能引发膀胱上皮癌的AA-DNA加合物(AA-DNA adducts)^[8]。药代动力学研究提示从在人体内有蓄积作用^[9]。因此有人提出,为确保临床用药安全,应禁用含有从类成分的中药及其制剂,尤其是关木通、防己等曾被报道引起肾毒性的主要药物。“中草药肾病”概念引发的有关中药及其制剂的毒性问题,正引起医药界的广泛关注,而含有所谓的毒性成分的许多中药及其所涉及的大量中医复方成药也面临着被打入冷宫的厄运。

来自于经验的困惑

AA是马兜铃科植物的特征性成分,存在于关木通、广防己、马兜铃、天仙藤、青木香、寻骨风、细辛等中药中。天仙藤、寻骨风、防己是临床用于治疗风湿痹痛的常用药,细辛具有祛风散寒、通窍止痛、温阳化饮等功用,木通具有清热、利尿通淋、活血通脉等功用,现代被广泛地用于临床各科多种疾病的治疗。

已知细辛、木通、防己等早在汉代就被用于多首常用古方中，如当归四逆汤、麻黄附子细辛汤、导赤散、八正散、防己黄芪汤等，这些方剂都是经长期临床实践证明是有效的著名方剂，其临床毒性前人少有言及。尤其令人困惑的是，现代临床不少治疗泌尿系统疾病如急性肾盂肾炎、慢性肾病水肿的有效方药中常含有木通、防己等所谓的肾毒性中药。见有报道，以防己(12~27g)作为主要药物的加味防芪地黄汤治疗高血压性肾损害所致的肾功能不全有显著疗效^[10]。

从化学角度看，任何一味中药都是多种成分共存的集合体，各成分之间相互协同又相互制约，作用于人体后综合表现出其药理效应，单一的成分是难以表征其整体药性和功能的。比如人参总皂甙中的Rb、Rc有明确的溶血反应，而其总皂甙却没有溶血作用，如临床治疗休克的参麦注射液中就含有人参皂甙。事实上，中医临床更多是将多味药配伍成方剂使用，尤讲究药物的配伍，强调药物通过配伍产生减毒增效的效应。在方剂“君臣佐使”的配伍原则中的佐制药即是对君药、臣药的毒性和峻烈之性起牵制作用的药味。中药配伍产生减毒增效作用已有部分得到现代研究的证实。如以成人20倍剂量单味关木通和含等量关木通的当归四逆加吴茱萸生姜汤的水煎浓缩液分别给小鼠灌胃，连续7日，发现单味关木通组引发的肾毒性明显高于复方组，两者具有极显著性差异($P < 0.01$)^[11]。不仅如此，甚至单味药中的某种有毒成分的毒性大小也与其所共存的其他成分有关，Tanaka A等^[12]就发现AA对肾脏的损伤程度不仅与AA的摄入量直接相关，而且受共存的不同成分的影响。有理由认为，以中药中的单一成分作为药物毒性或效用的表征或评价依据不仅不符合中医长期运用中药的经验，而且与目前有关中药毒理实验研究的结果不相吻合。

另一方面，“是药三分毒”，含有毒性成分并不是药物被禁用的充分条件。临床常用的中药乌头、杏仁、马钱子等都含有毒性成分。以杏仁为例，杏仁中含有氰甙，在杏仁所含酶的作用下能分解成氢氰酸。氢氰酸是一种剧毒成分，少量能抑制中枢起到镇咳作用，过量会产生呼吸抑制引起死亡。杏仁在临床中应用极为广泛，著名古方如麻黄汤、桑杏汤、桑菊饮等以及现代感冒清热冲剂中都含有杏仁。显然，如果仅因为杏仁含有毒性的氰甙、氢氰酸，就断定其必然有害而禁止使用，那无疑是片面的。事实上，常用的西药中许多也具毒副作用，如链霉素、庆大霉素具耳毒性，磺胺类药物可能引起的再生障碍性贫血、肝肾损伤，化疗药物造成骨髓抑制等，这些药物的轻率使用都可严重损害机体。倘若有毒药物都要被禁，其结果突出了不仅不是用药安全问题，而是根本无药可用。

中药运用产生毒性的原因分析

1. 古今药材来源存在差异。以木通为例，关于木通等中药毒性的历代文献记载，与现代研究存在很大出入。《神农本草经》中将木通列为中品，《本草纲目》载木通无毒，《医宗金鉴》中更有以木通一味二两(较大剂量)治疗“三痹”的“木通汤”。历代文献中均未见因服用木通及其复方中毒的记载。考宋以前使用的木通来源于木通科的植物五叶木通*Akebia quinata* Dece.；宋《证类本草》所载的木通中，除木通科的植物外，还有毛茛科*Clematis*属的植物；清《植物名实图考》中则只记载了*Clematis*属的三种木通^[13]。我国1995版《药典》中收载了川木通和关木通两个品种：川木通为毛茛科植物小木通*Clematis armandi* Franch.或绣球藤*C. montana* Buch. - Ham及其同属植物的干燥藤茎；关木通为马兜铃科植物东北马兜铃的干燥藤茎。据考在历代本草中并未曾见有“关木通”这一品种，关木通从50年代以来开始使用，近几十年来一直作为我国商品木通的主流^[14]。现代研究发现，在木通的各品种中以关木通的毒性最大^[15]。由此可见，木通古今

药用品种不相符、药材来源混淆是造成中毒的重要原因之一。

2. 不重视中药的炮制和用法。中药的炮制和用法是保证临床用药安全有效的重要内容,具有很强的经验性和科学性。中药炮制在我国已有几千年的历史,早在《神农本草经》中就有蝼蛄“火熬之良”的记载,《伤寒论》中有附子“炮,破”等要求。实验也证明,炮制确可降低或消除中药的毒性,如乌头经煮制后,其中剧毒的双酯类生物碱能够转变为毒性只有原来的1/2000~1/4000,而药效相当的胺醇型生物碱。中药的毒副作用还与其使用的制剂形式有关,《神农本草经》指出:“药性有宜丸者,宜散者,宜水煎者,宜酒渍者,宜膏煎者,亦有一物兼者,亦有不可入汤、酒者,并随药性,不得违越。”临床也观察到,细辛以30g剂量,煎服,未见有明显的不良反应,而作为散剂吞服,4~5g则可见胸闷恶心等毒副反应^[16]。可以推测,忽视中药的炮制和用法有可能导致中药毒性。应加强对中药炮制方法及效用原理的研究,重视中药临床使用经验的总结。

3. 辨证不精确,用药失当。中医治病是利用药物的偏性来调整机体的偏盛偏衰。运用方药过程中要求方或药与证高度吻合,强调辨证基础上的配伍用药,以确保疗效和安全。中医古时就有“桂枝下咽,阳盛则毙;承气入胃,阴盛以亡”、“有病则病当之,无病则体受之”之说。可见任何药物对于健康或非适应症的人来说,都是一种潜在的毒。

4. 配伍不合理,激化药物毒性。不同的配伍产生不同效用,其中包括产生毒性,且毒性反应的程度、方式也因配伍的药味不同而有所不同。我国古代就有十八反、十九畏的记载,指出药物配伍不当会增加或产生毒性。1997年,比利时学者发现,在数千名服用含有AA类成分的减肥药人群中,有部分人表现出肾功能损伤的现象,经研究发现在服用减肥药的同时服用抑制食欲的芬氟拉明或安非拉酮及利尿药、缓泻药、镇定剂等会增加泌尿系统的敏感性,提高了药物中的有毒成分对肾脏损伤作用^[17]。

5. 药用超量。药物的毒性与其使用量有密切关系,即使保人参这种历来被认为“上品”和无毒的补益之品,使用剂量过大也会引起神经系统过度兴奋、抑制心脏收缩等中毒的现象^[18];而像乌头这种大毒药物,小量使用时也未必会产生毒副反应。1995版《国家药典》规定木通的常用量为3~6g,防己为3g~9g,提出了临床安全用药的参考用量,而目前临床应用木通和防己很多都超过了规定用量,见有单味木通用到60~100g,甚至达200g的报道^[19],可以推测,如此超大剂量使用,其安全性必然难以保证。

6. 用药时间过长,造成蓄积中毒。中医使用中药,强调“适可而止”,早在《内经》中就有“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九。谷肉果蔬,食养尽之,无使过之,伤其正也”的训诫。木通、防己为利水渗湿药,其作用虽不峻烈,但终为消伐之品,多用泄人元气,久服伤人津液。所谓“气增而久,天之由也”。临床使用此类药物,宜中病即止,不可久服。研究也发现,木通中的有毒的从类成分,对肾脏损害表现出的量-毒依赖关系,也与其在体内蓄积有关。

综上所述,临床使用中药造成毒性的原因可能涉及到药材来源混淆、缺乏必要的炮制、超量、超长时间用药、药证不符等多方面原因^[20]。在临床用药过程中,应注意有关影响因素,有针对性地加以严格规范,以避免其潜在的毒副作用。

科学评价中药毒性

对中药毒性的评价应客观科学和综合地去评价,不能带有任何偏见,西药(化学药)难道毒性小吗?如果用偏见观点来谈药的毒性,那么许多西药都应禁用。

西药多为化学单体, 中药则为多成分共存体系, 中药的效用及毒性源于其多种化学成分共同作用于人体后的综合反应。中医临床更多的是运用多味药组成的方剂, 中医方剂则充分利用了药物配伍后的协同增效、纠偏制毒的特性, 具有很强的经验性和科学性。显然, 以个别单体表征中药是不合理的; 无视中药运用的经验事实, 单以西医药研究方法或评价标准来认识中药的毒性也有失偏颇; 而过度夸大中药的毒性, 仅根据中药含有某些毒性成分, 就禁止其使用, 甚至禁止使用含有此类药的中药成药的提法更是荒唐的。当然, 另一方面, 为确保中药的用药安全, 我们应该重视中药的毒性问题, 加强对中药临床服用后的毒副作用的观察, 建立中药毒性作用的临床报告制度, 以及开展中药的实验毒理学研究。目前对中药及其复方的研究多集中在药效学方面, 对于毒理学的研究相对欠缺, 即使有所涉猎也多是以西医实验室指标作为评价标准。鉴于中药临床应用的实际和经验, 应该强调从中药及不同成分之间的相互关系中把握药物各方面的性质, 进行中药药味、化学等不同层次上配伍与毒理作用之间关系的研究, 建立符合中医药特色的药理、毒理评价体系, 对中药及复方的安全应用起到真正的作用。

参考文献

- 1 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭2例报告. 江苏中医, 1954; (10): 12
- 2 周方君等. 木通中毒1例报告. 白求恩医科大学学报 1979; 5(4): 118
- 3 周方钧等. 木通中毒致急性肾功能衰竭(附2例报告及动物实验结果). 中华肾脏病杂志 1988; 4(4): 223
- 4 Vanberwegem JL, et al. Rapidly progressive interstitial renalbrosis in young women:的5dyPR)pDs加intedh; a1Rrd f5— bIDsis 5n you吧women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993; 341(8842):387
- 5 Kakuk G. Nil nocere!Phytotherapy causing nephropathy. Orv Hetil 2000;141(47):2555
- 6 Lord GM, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. Lancet 1999;354(177):481
- 7 Tanaka A, et al. Traditional remedy – induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1997;39(4):438
- 8 Nortier JL, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb(Aristolochia fangchi). N Engl J Med 2000;342(23):1686
- 9 曾美怡等. 关于马兜铃酸类成分的毒性反应. 中药新药 与临床药理 1995; 6(2): 48
- 10 郭铁标等. 加味防芪地黄汤治疗高血压性肾损害所致肾功能不全疗效观察. 中国中医药信息杂志2000; 7(1): 49
- 11 马红梅. 当归四逆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
- 12 Tanaka A, et al. Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese herb nephropathy. Chin Nephrol 2000;53(4):301
- 13 谢宗万. 通草与木通品种的本草考证. 中药通报 1986; 11(5): 269

- 14 任仁安. 商品木通的调查鉴定. 新中医药 1995; (8): 340
- 15 张卫华. 三种木通利尿作用及毒性的比较研究. 中国药学杂志 1989; 24 (10): 594
- 16 何永田. 细辛止痛作用与剂量的研究. 浙江中医杂志 1984; 19 (2): 70
- 17 Violon C. Belgian (Chinese herb) nephropathy: why. J Pharm Belg 1997; 52 (1): 7
- 18 邹俊兰等. 人参中毒3例报告. 新医学 1974; 5 (6): 279
- 19 李锋等. 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
- 20 于虹. 略述中药不良反应的相关因素. 中国医药学报 2002; 17 (7): 403