

· 综述 ·

中草药性肾损害

郭兆安

中草药一向被人们认为毒副作用少,使用安全。然而,随着中草药在各个医学领域的应用,某些中草药的毒副作用,特别是引起的肾损害,已引起国内外临床工作者的广泛关注。近几年来,国外学者在某些临床医学杂志上连续发表有关论著,甚至提出中草药性肾病(Chinese herbs nephropathy)这一概念。为引起国内同行的重视,本文就国内外有关文献作一综述。

引起肾损害的中草药及临床表现

1 木通 文献报道^(1~3),服用木通煎剂引起中毒 8 例,服药 2~8h 出现头晕、乏力、恶心、呕吐,进而出现浮肿,蛋白尿,少尿,无尿,贫血,血清肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)升高等急性肾功能衰竭(ARF)的表现,其中 6 例于服药后 5~10 日死亡。木通含木通皂甙,水解后为常春藤皂甙元等,小剂量有利尿作用,大剂量损害肾小管,导致上皮细胞坏死,严重者致 ARF。木通的常用量为 3~9g,上述 8 例所服木通的用量 60~66g 5 例,120g 1 例,200g 1 例,25g 连服 10 剂 1 例。

2 雷公藤 蒋云生等⁽⁴⁾报道急性雷公藤中毒并肾损害 17 例,其中一次大量内服引起中毒者 15 例,多次治疗量内服累积中毒者 2 例。所有患者均在服雷公藤后 2h 出现腹痛、腹泻、恶心、呕吐,第二天开始出现肾损害症状,从服药到肾损害时间不一(1~18 天),所有患者均有不同程度的蛋白尿、红细胞尿、白细胞尿和颗粒管型,15 例 BUN 升高、电解质紊乱和酸中毒,经抢救,11 例痊愈,6 例死亡。雷公藤根含雷公藤碱、雷公藤晋碱等多种成分,过量内服对胃肠道有强烈刺激,对肾脏有较强的毒性。动物实验证明,大剂量的中毒快速死亡与心肌损害有关;中剂量可引起肾小管细胞变性坏死,肾曲管上皮轻度脂肪变性;而稍小剂量的致死以 ARF 为主⁽²⁾。

3 斑蝥 文献报道^(5,6),内服外用斑蝥中毒各 1 例,用后数小时即出现尿少、腰痛及 Scr、BUN 升高等 ARF 症状,外用者于第二天死亡,内服者经抢救治愈。斑蝥为辛寒大毒之品,有破血散瘀、蚀肌解毒、消肿止痛之作用。斑蝥素有毒,致死量为 30mg,口服中毒有剧烈的消化道症状,如咽部烧灼感、恶心、呕吐、腹部绞

痛等;外用皮肤灼痛、瘙痒。斑蝥素能直接损伤肾小管,严重者致 ARF;斑蝥素还可引起心肌损害,使心肌间质充血、水肿,心肌纤维断裂。

4 鱼胆 陈保平等⁽⁷⁾报道鱼胆中毒致 ARF 19 例,患者吞服鱼胆 6~48h 出现尿少、尿闭,其他临床症状有呕吐、腹痛、腹泻、发热、溶血性黄疸、肝大及 Scr、BUN 升高,给予对症处理和血透、血滤治疗,除 1 例原有慢性肾炎外,余均痊愈。据报道⁽⁸⁾,鱼胆中毒的临床表现可轻可重,可累及各器官组织,最后致多脏器衰竭而死亡;胃肠道症状高达 100%,多于服后半小时至数小时出现恶心、呕吐、腹部绞痛、腹胀、水样便等。中毒性肝损害常见,黄疸发生率约 55%,服后 2~8 天出现,持续 1~37 天,80%有 ALT 升高(多在 1 个月左右恢复),亦可因肝功能衰竭而死亡。中毒性肾损害发生率 55%~100%,可有蛋白尿,一般<2g/24h,以中、小分子为主,亦可有血尿、管型尿,Scr、BUN 升高,严重者发生少尿型或非少尿型 ARF,发生率 54.2%~100%,死亡率约为 37.5%,占鱼胆中毒死因 91.7%。

5 草乌 和立⁽⁹⁾报道 1 例患者服草乌酒后致 ARF;患者服后即感口唇、四肢麻木,心悸胸闷,第 3 天出现少尿、蛋白尿,肾功能异常,经非透析疗法和中药高位保留灌肠,一周后恢复正常。草乌主要含乌头碱,毒性作用很强,内服 0.2mg 即可中毒,3~4mg 可致死。乌头碱在稀碱或沸水中易水解为乌头次碱,进一步分解为乌头原碱,乌头次碱毒性作用强度为乌头碱的 1/50,乌头原碱约为乌头碱的 1/200⁽¹⁰⁾。因此,古人对草乌反复浸泡、久煮等处理方法是完全必要的。

6 蜈蚣 吕保印等⁽¹¹⁾报道 2 例患者在中药原方加蜈蚣 2 条后服 2~3 剂出现肾损害,表现为腰痛、发热(39~40℃)、血 WBC 升高、蛋白尿、管型尿,Scr、BUN 升高,1 例于 4 日后死于 ARF,另 1 例经抢救于 15 日后恢复正常。服用蜈蚣引起急性肾损害者较少见,蜈蚣有效成份与蜂毒相同,后者引起肾损害已有报告⁽¹²⁾。上述 2 例均表现为非少尿型 ARF。

7 猪胆 徐延等⁽¹³⁾报道,1 例女患者服 20ml 猪苦胆致 ARF,表现为水肿、蛋白尿、高血压和 Scr、BUN 升高,伴心衰及消化道出血等,经综合治疗,病情好转。口服猪苦胆引起急性肾小管坏死致 ARF 者,临床罕

见;本例患者除有 ARF 外,尚有心、肝受损及消化道出血情况,与鱼胆中毒相似,中毒机理尚不清楚,可能与肾毒性物质(猪胆汁)损害近曲小管和肾小管堵塞等因素有关。

8 棉酚 进食生棉籽油后引起棉酚中毒在我国产棉区十分常见^[14];棉酚作为一种抗生育药,能治疗子宫肌瘤,但口服后某些人也发生了中毒^[15]。棉酚中毒的临床表现:完全性或不完全性四肢或躯干肌肉弛缓性瘫痪和(或)皮肤烧灼麻木感,部分患者可伴肌肉疼痛、厌食恶心、口渴多尿等;血清钾低于 3.5mmol/L,和(或)心电图有低血钾的表现,部分患者血清钾正常,心电图无典型低钾的表现;远端肾小管性酸中毒。高慧等^[14]报道棉酚中毒致远端肾小管性酸中毒 177 例,伴低钾血症。

9 益母草 1 例女患者因闭经用益母草 200g 煎服,24h 后出现头痛、腹痛、腰痛、上消化道出血、尿血、阴道出血、柏油样便、多汗、双下肢麻木、蛋白尿、红细胞尿,终因失血性休克、肾功能衰竭,抢救无效死亡^[16]。益母草全草含苯胺生物碱类,有毒成份为益母草碱、水苏碱等多种生物碱,由于毒性低,临床用量常偏大,从而引起中毒,但中毒机理不明^[17]。

10 防己、厚朴 1993 年日本学者^[18]报告,一妇女因长期服用含有汉防己碱、黄芪、苍术、枣、甘草和生姜的中成药(Bouji-ougi-tou)减肥引起获得性 Fanconi 综合征。患者停药这些中药 5 个月后自愈,再次服用这些药后,再次发作 Fanconi 综合征,证实这些中药为 Fanconi 综合征的病因。同年,比利时学者报道^[19],9 名年轻妇女服用了含有中草药的减肥药后,发生了快速进展性间质纤维化肾炎。随后的调查表明,9 例患者服用的减肥药都含有防己和厚朴,他们据此认为防己和厚朴可能会引起慢性间质性肾炎。

发病机理与病理特点

中草药性肾损害是一个较新的研究课题,有关方面的资料尚不充分,目前的国内外文献未确认哪一种中药成分可导致相应的肾损害,也未明确中草药性肾损害的发病机理。综合国内外文献,引起中草药性肾损害的原因有以下几种:(1)过量服用或用法不当导致肾损害;(2)由于中药所含的毒素导致肾小管损伤及坏死,临床表现为 ARF;(3)服用中药导致全身过敏反应,从而引起急性过敏性间质性肾炎^[20];(4)原因不明者。Depierreux 等^[20]总结中草药引起肾病的特点,推测其可能的发病机理:中药可能引起肾小管上皮细胞轻度损伤,从而导致肾间质炎症与纤维化;或者是中药最初损伤肾脏小血管壁而引起肾缺血和间质纤维化;

也可能是中药直接刺激纤维母细胞增生或使其活性提高而导致间质纤维化。但他们所观察的病理特点并不完全符合上述机制,国内的病理观察亦与此不符。

中草药性肾损害的病理改变在肾活检后得到证实。鱼胆中毒后的肾活检^[8]发现:肾小球正常,肾小管上皮细胞浊肿、坏死,髓质水肿,小管腔可见红细胞管型,免疫荧光检查未发现异常。日本学者^[18]报道中草药致 Fanconi 综合征的肾脏病理改变与此基本相同。

国外文献报道最多的病例是慢性间质性肾炎^[19-21],肾脏病理表现为:光镜下见弥漫性肾间质纤维化与肾小管萎缩或缺乏,病变由皮质浅层至皮质深层逐渐减轻,呈梯度性改变,纤维化区域细胞成分不多,仅含极少量的纤维母细胞和淋巴细胞;和肾小管间质病变相比,肾小球病变较轻,多数肾小球都有缺血征象;小叶间动脉和入球小动脉血管增厚,内皮细胞肿胀,管腔狭窄,大血管也有不同程度硬化。电镜下见肾小球呈缺血性改变,无电子致密物沉积;肾小管基底膜明显增厚,上皮细胞萎缩;间质可见大的胶原纤维束。在一些小叶间动脉,可见内弹力层断裂,胶原在内膜和中膜的平滑肌细胞之间蓄积。肾小球免疫荧光检查未发现有免疫复合物沉积。

Cosyns 等^[22]发现,3 例服中草药引起慢性间质性肾炎、肾功能衰竭的患者,肾盂、输尿管上皮存在广泛的轻至中度的不典型增殖,其中 1 例患者右侧肾盂、左侧远端输尿管及膀胱后壁均可见原位乳头状移行上皮癌,右侧上输尿管乳头状移行上皮癌侵及固有层,上述事实提示中草药有致肾盂、输尿管恶变的可能。

据目前的研究^[24],中草药性肾损害表现为高度选择性的肾小管性蛋白尿,尿中细胞数很少,高血压不明显,可迅速发展至肾功能衰竭。与肾小球肾炎、肾病综合征、糖尿病肾病等蛋白尿患者相比,中草药性肾损害患者尿中以低分子量蛋白质(Lmwp)升高为主,且以 Clara 细胞蛋白(CC₁₆)和视黄醇结合蛋白(RBP)升高最为敏感,Lmwp/白蛋白浓度比率明显升高。在肾小管损害初期,尿中仅 CC₁₆、RBP 升高,且无 N-乙酰 β 糖苷酶(NAG)、白蛋白、Scr 升高,肾脏损害尚可逆;当肾小管进一步受损,尿中除 Lmwp 明显升高外,NAG、白蛋白、Scr 均升高,此时肾脏损害很难逆转,且有可能迅速发展至肾功能衰竭的终末期阶段。

综上所述,某些中药可能由于使用不当,或在机体特殊反应状态下引起肾损害。其病理主要表现为小管间质损伤或急性肾小管坏死,临床表现不尽一致,大多数预后良好,病情亦可比较严重,甚至危及生命。因此,临床医生使用此类药时要严格掌握其适应症,不可

滥用,并将剂量控制在安全范围,用药过程中注意观察是否出现肾损害的征象,必要时及时处理。目前,关于中草药性肾损害的研究还不全面、深刻,大多数只是病例报告或总结,尚缺乏大规模的流行病学资料和病理学的证据;引起肾损害的中草药的治疗量与中毒量以及相应毒素有待于明确,其发病机理需进一步研究。

参 考 文 献

1. 周方钧,吕惠文,聂长丰.木通中毒致急性肾功能衰竭.中华肾脏病杂志 1988;4(4):223—224.
2. 朱天忠,卢长云.几种具有肾毒性的中药.中华肾脏病杂志 1991;7(3):190.
3. 段新亚,李光荫,宋开梅.木通中毒致急性肾功能损害一例.中华肾脏病杂志 1992;8(1):53.
4. 蒋云生,赵水平.急性雷公藤中毒并肾损害 17 例体会.中华肾脏病杂志 1987;3(2):167—168.
5. 王明臣,温玉琴.斑蝥酒致急性肾功能衰竭一例体会.中华肾脏病杂志 1988;4(2):104.
6. 张 鸿,代桂兰,孙厚义.外用斑蝥中毒致死 1 例.中国中西医结合杂志 1995;15(9):540.
7. 陈保平,朱赛银,李耀荣.鱼胆中毒致急性肾功能衰竭 19 例临床资料回顾.中华肾脏病杂志 1992;8(6):359.
8. 陶凤武,廖履坦,徐元钊.鱼胆中毒致多脏器衰竭一例.中华内科杂志 1990;29(2):119.
9. 和 立.草乌致急性肾功能衰竭.中华肾脏病杂志 1987;3(1):51.
10. 周凤梧.中药学.第 1 版.济南:山东科学技术出版社 1981:286.
11. 吕保印,刘光印,金花珍,等.服用中药蜈蚣致肾损害二例.中华肾脏病杂志 1992;8(3):167.
12. 李洁莹.蜂毒所致急性肾功能衰竭 7 例报告.中华肾脏病杂志 1987;3(4):200—201.
13. 徐 延,柳永华.猪苦胆致急性肾功能衰竭一例.中华肾脏病杂志 1990;6(4):203.
14. 高 慧,杨忠孝,金世鑫.棉酚中毒所致远端肾小管酸中毒 177 例的初步观察.中华内科杂志 1985;24(7):419—421.
15. 张庆怡,朱明德,胡明淑,等.棉酚对肾小管功能影响的探讨.中华肾脏病杂志 1986;2(6):285—287.
16. 贾祥生.益母草中毒致死 1 例.实用中医内科杂志 1989;3(3):38.
17. 王大榕.益母草的实验研究和临床应用.浙江中医杂志 1987;22(8):340—342.
18. Izumaotani T, Ishimura E, Tsumara K, et al. An adult case of fanconi syndrome due to a mixture of Chinese crude drugs. Nephron 1993;65:137.
19. 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;341:387—391.
20. 刘玉春,王海燕,王孟庸,等.药物引起急性间质性肾炎.中华内科杂志 1984;23(3):151—155.
21. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Chinese herbs nephropathy: a clue to balkan endemic nephropathy? Kidney Int 1994;45(6):1680—1688.
22. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Urothelial malignancy in nephropathy due to Chinese herbs. Lancet 1994;344:188.
23. Depierreux M, Dammé BV, Houte KV, et al. Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of chinese herbs. Am J Kidney Dis 1994;24:172.
24. 许丽莉,吴兆龙.中草药肾病.国外医学泌尿系统分册 1996;16(4):145—146.

(收稿:1997 04 20)

征 文 通 知

▲经国家科委批准,中国中西医结合学会和中国中西医结合学会肿瘤专业委员会主办的“98'国际中西医结合肿瘤防治学术研讨会”,定于 1998 年 11 月上旬在广州召开,现将会议有关征文事宜通知如下:(1)征文内容:中医或中西医结合治疗恶性肿瘤经验及进展;中西医结合开展肿瘤实验研究经验及最新发展;肿瘤舌象研究的新进展;中西医结合防治癌前病变新进展;中西医结合防治肿瘤的其他研究。(2)征文要求:本次国际会议语言限中文和英文。论文中文全文限 4000 字以内,中文摘要限 500~800 字。论文交中文全文 1 份,中、英文摘要各 1 份,请用稿纸誊写清楚或用打印机打印,英文摘要务必用打印稿。(3)论文寄送地点:北京市东直门内北新仓 18 号中国中西医结合学会学术部(邮编:100700),来稿请注明“肿瘤会议征文”。截稿日期:1998 年 2 月 28 日。

▲第四届中国中西医结合糖尿病学术研讨会拟定于 1998 年第二季度在北京召开,征文内容:糖尿病及其并发症的原因、流行病学、诊断、治疗及经验总结等临床和基础方面的研究。

征文要求:(1)论文请寄全文 1 份,摘要(1000 字以内)2 份(无摘要文稿概不采用)。(2)文稿请用方格纸誊写,并加盖单位公章。(3)写清作者姓名、单位名称及邮政编码(请自留底稿,恕不退稿)。(4)请寄审稿费 20 元。(5)截稿日期:1998 年 3 月底(以邮戳为准)。稿件及审稿费请寄北京中国中医研究院广安门医院内二科魏军平同志收(邮编:100053),请在信封上注明“会议征文”。