

· 学术探讨 ·

中草药肾损害的现状对策

戴希文 饶向荣 李 深

近几年来,某些中草药引起的肾脏损害的临床报道不断出现,已成为国内外中西医界广泛关注的一个“焦点”话题。国内外相关的文献报道不少,本文就中草药引起肾损害的新近资料及存在的问题进行介绍和分析,重点在含马兜铃酸药物引起肾损害的情况,并针对这一情况提出我们研究思路。

1 “中草药肾病”的提出及现状

1993 年 Izumaotani 报道因长期服用中药引起获得性 Fanconi 综合征⁽¹⁾;比利时学者的研究报告更是具有国际影响,他们在两年内共报道 45 例因服含“防己 (*Stephania tetrandra*)”的减肥药引起慢性间质性肾炎甚至肾功能衰竭病例⁽²⁻⁵⁾,直接导致“中草药肾病”的提出。中草药肾病(*Chinese herbs nephropathy*)是指临床使用中草药治疗疾病过程中出现的意料不到的肾功能和结构的损害。近年来关于中草药肾病的临床报道在许多国家和地区出现。Yang CS 报道自 1995 ~ 1998 年,在台湾省不同地区有 12 例患者因使用中药后出现明显的肾脏功能和结构损害^(6,7);Lord 报道英国有 2 例患者,其中 1 例已经进入终末肾衰⁽⁸⁾;Vanherweghem 报道至 1998 年比利时现阶段肯定有 100 名以上的“中草药肾病”患者⁽⁹⁾;Wankowicz 报道在波兰发现 46 例服用中药后表现为快速进展性间质纤维化的老年女性患者⁽¹⁰⁾。据美国食物及药物管理局(FDA) 2000 年 5 月 31 日的公告(*FDA Concerned About Botanical Products*),目前尚未发现美国有类似病例的报告,FDA 提醒卫生专业人员注意植物(食物及药物)中的植物成分肾毒性。日本临床报道较多,而以 Kansai 地区最为多见^(11,12)。

2 关于病名的争议

这些报道和研究一方面使得临床医师及患者对中药的毒副作用逐渐加以重视,这应该说对于避免滥用、减少不必要的药物毒副作用具有十分重要的意义。但不可否认“中草药肾病”的提出,已经对中药在肾脏病的应用带来了巨大的负面影响,如对此不加以研究,将

来势必影响到整个中医药发展。中草药的不正当使用,可以出现肾毒性,事实上所有药物包括中草药和西药,滥用均会造成肾损害。现有的研究资料相对集中在含有马兜铃酸成分的中草药长期或过量使用,导致肾小管-间质病变,因而国内学者认为现阶段“中草药肾病”提法不确切,应称为“马兜铃酸肾病”,FDA 称“植物成分所致肾损害”。事实上中药肾损害在目前阶段,对其产生的原因、机理、病理实质还不能定论,亦无明确的诊断标准。大多数情况下是在存在药物肾损害的基础上来确定是否为中草药肾病,病情轻重尚需要肾穿刺来判断。在确定中草药肾病的过程中,需要排除其他因素;肾外因素,如减肥过程中限制饮食所致的容量不足;进行性肾脏疾病本身出现的肾脏功能和结构损害;有无其他药物肾损害,如风湿性疾病病程中患者可能服用了非甾体类消炎药等。

3 中草药肾病的临床表现

国外临床资料提示“中草药肾病”,主要为慢性进展性小管-间质损害^(1-5,13,14),国内报道还有表现为急性肾功能衰竭者^(15,16)。概括起来,临床有以下特点。

3.1 尿常规 尿常规多正常或轻度异常,如低比重尿、尿糖异常、无菌性白细胞尿。

3.2 小管性蛋白尿 和其他小管性疾病一样,中药肾损害存在低分子的小管性蛋白尿⁽¹⁷⁾,如视黄醇结合蛋白(RBP)、白蛋白、 α_1 -微球蛋白(α_1 -M)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)升高。相对于其他原因小管性蛋白尿,中草药肾损害的特点为 RBP 升高发生率(24/26)最高。Nortier 报道中性肽链内切酶(NEP)在中草药肾损害时分泌显著减少(26/26),可作为中草药肾损害的监测指标⁽¹⁸⁾。

3.3 贫血、高血压和肾功能损害 与肾功能损害不相平行的贫血;80%的患者有轻度血压增高;肾功能损害主要表现为急性肾功能衰竭者,多为短时间内超量使用,长期使用时则多出现进行性小管-间质性损害。

3.4 病理 主要是小管-间质损害,小球病变较轻,或可见小球缺血征象,轻微毛细血管塌陷和基底膜

皱缩。免疫荧光大多数患者 IgA、IgG、IgM、C_{1q} 和纤维蛋白原均阴性,少数患者可见轻微的 IgM、C₃ 在系膜区沉积。光镜下可见弥漫性肾间质纤维化、小管萎缩或缺失,纤维化区域细胞成分不多,仅有少量成纤维母细胞和淋巴细胞,病变在表皮区最严重。病情重者见近曲小管病变严重,小管刷状缘脱落和基底膜裸露,肾小管变性、坏死,间质水肿或纤维化,细胞浸润不多。

3.5 预后 中草药肾损害预后严重。比利时确诊的 100 多名“中草药肾病”患者已有至少 70 名患者接受了肾移植或透析治疗。在肾替代疗法阶段并发症多,如肿瘤等。

4 中药肾毒性产生的原因

4.1 中药治疗没有遵循辨证施治和中病即止的原则 辨证施治,有是证用是药,是中医治病的灵魂,在众多的中药肾毒性的临床报道中,多缺少辨证施治的准确性。此外,许多用药报道时间过长,有的使用达数年。就利水渗湿药而言,古代医家对其使用强调“衰其大半而止之”,否则易致“利水伤阴”等后果。

4.2 药物的误用 木防己和汉防己、相思子和赤小豆等混淆使用。防己是常用的利水消肿,祛风止痛药,药用防己来源较多,名称亦较混乱,其中主要有粉防己(汉防己 *Stephania tetrandra*) 为防己科植物粉防己的干燥根,广防己(木防己 *Aristolochia fangchi* Y.C.) 为马兜铃科植物广防己的干燥根,还有马兜铃科植物异叶马兜铃的根亦入药称“汉中防己”。广防己(木防己)、汉中防己为马兜铃科植物含有马兜铃酸成分,有可能造成肾间质损害。Chen 等在最近的研究报告中指出,在比利时等先后报道的“中草药肾病”的患者中可能有患者是由于误将木防己为汉防己使用所致⁽¹⁹⁾。在英国报道的 2 例患者可能发生于木通缺少正确的药物鉴定,因疏忽将广木通(马兜铃科缠绕藤本植物木通马兜铃 *Aristolochia manshuriensis* Kom) 误用为川木通(毛茛科小木通 *Clematis armandis* Franch)^(8,19)。

4.3 剂量的不合理 如木通药典剂量为 6~9g,在此剂量罕见肾毒性的报道,国内报道引起急性肾功能衰竭的剂量范围较大,在 10~120g,多数为 30g 以上,甚至为 60~120g^(20,21)。

4.4 对于药物肾损害的危险因素缺少了解 在存在肾损害的危险因素的时候使用药物,肯定要增加药物肾损害的可能,如腹泻、减肥、原发性肾脏疾病时。

4.5 药物制作工艺的粗糙 如雷公藤多甙广泛用于肾脏病及风湿性疾病的治疗,但是不同厂家的产品毒副作用不同,事实上国内生产此药的厂家鲜有达到 GMP 标准者。进一步改进生产工艺、提高产品质

量对于减少药物的毒副作用有十分重要的现实意义。

5 中药马兜铃酸肾毒性产生的机制

由于中药品种繁多,要探讨所有中药引起肾毒性非常困难,现阶段马兜铃酸(Aristolochic acid, AA)成分所致肾毒性研究较为充分。马兜铃酸引起肾毒性成分主要有 AA-I、II、B、C、D。在日本报道以 AA-I、II、D 为主,而比利时报道主要以 AA-I、B、C 为主,因为防己中主要含 AA-I、B、C 几种成分⁽²²⁾。不同成分产生不同的临床肾损害类型:日本报道较多的是疾病早期阶段和范可尼综合征表现,比利时报道主要以终末期肾衰为主,因此 Tanacare 认为,服用马兜铃酸的成分差异、剂量不同产生不同的临床肾损害类型;此外,可能还有种族易感性等因素。马兜铃酸引起肾小管-间质进行性纤维化的过程中,存在小管上皮细胞的变性、坏死和程序化死亡。马兜铃酸促使间质成纤维细胞的增生和活性增加⁽²³⁾,确切机制尚未明了。

Stuborova 通过³⁵P 标记对接受肾移植的“中草药肾病患者”的摘除肾进行研究,发现马兜铃酸 I 的主要代谢产物可以通过过氧化酶和细胞色素 P450 的激活形成 DNA 加成物⁽²⁴⁾。通过过氧化酶形成的几种加成物,其中两种主要加成物被确定为 7-(脱氧鸟苷-N2-Y1)马兜铃酸-1(dG-AAI)和-(脱氧腺苷-N6-Y1)马兜铃酸-1(dA-AAI);细胞色素 P450 的激活形成 DNA 加成物也有 5 种。Nortier 对于一组 39 例接受肾移植患者的摘除肾进行研究,发现在所有的肾组织中,均存在马兜铃酸相关的 DNA 加成物,其中 17 例有输尿管癌、肾盂癌或两者均有,1 例膀胱癌,另外 19 例患者均存在轻到中度的尿路结构不良⁽²⁵⁾。Cosyns 的研究表明马兜铃酸致 P53 基因突变和 P53 基因过度表达,这种异常与中药对泌尿系统的致癌作用密切相关⁽²⁶⁾。现已知 P53 为一种抑癌基因,生化功能为转录因子, G1 期细胞损伤的检查点,监视着细胞基因组的完整性。在 DNA 受到破坏时,野生型 P53 诱导细胞进入 G1 期静止期,保证损伤的 DNA 得到修复⁽²⁷⁾。如果修复没有成功, P53 通过诱导程序化死亡的基因转录,通过使细胞程序化死亡,阻止具有癌变倾向的细胞产生^(27,28)。有学者发现马兜铃酸可以引起癌变但不伴随小管-间质病变⁽²⁹⁾。

可以肯定的是 P53 蛋白作为细胞周期调控蛋白参与了部分肾脏小管-间质的急慢性病变⁽²⁷⁾,但是马兜铃酸相关的 DNA 加成物的作用和致 P53 基因突变,以及与马兜铃酸致小管-间质纤维化的关系都还有待于进一步探讨。

6 防治中草药肾病的对策

6.1 充分认识中药肾毒性的危害性,合理使用中药 消除“中药安全无毒”的错误观点。坚持辨证施治原则,避免中药的不合理使用,包括重复使用、剂量过大、疗程过长等。用药过程中注意肾功能的变化,尤其是小管功能的检测,对于尽早期发现肾损害十分必要。对于药物引起的急性肾功能衰竭,症状明显者易引起重视,但对于慢性小管-间质损害,由于症状轻、非少尿型肾衰,往往误认为是原发性肾脏疾病的肾损害。

6.2 加强中草药肾毒性的临床研究 随着现代医学近年来在肾脏病的基础研究的深入,认识到在进行性肾疾患过程中,小管-间质病变决定了预后^[30],由于中药肾损害主要表现在小管-间质损害,这必然给中药在肾病领域的应用提出更高的要求。因此,必须对长期使用中药对小管-间质功能和结构的影响予以重视。现阶段中药治疗进行性肾疾病的临床研究中,国内主要是从中药对于肾脏的滤过功能减退方面的影响,缺少中药对于小管功能的影响的大宗临床资料,尤其缺少小管-间质形态学方面的资料。

目前尚无中草药肾病的治疗方法,除停药一般按急慢性肾功能不全处理外,可以考虑使用冬虫夏草^[15]、糖皮质激素^[31]或钙内流拮抗剂^[32],而这些治疗目前尚无完整临床资料。积极开展中草药肾损害的干预研究十分必要。

6.3 加强中草药肾毒性的基础研究

6.3.1 加强中药对小管-间质的影响的研究 就现阶段文献和临床资料,具有肾毒性的单味中药可能有近百种,而其中的数十种在药典和中药大词典中并未注明。其中某些中药的肾毒性可能被夸大,也可能有存在肾毒性但尚未被发现者,对这些药物极有必要通过动物实验进一步研究。对于引起急性肾小管坏死的、具有明显肾毒性的药物,应该从药物对小管上皮细胞的极性、细胞-细胞间和细胞-基底膜间粘附、细胞骨架、细胞内钙依赖蛋白酶等多层次、多靶点进行研究;对于引起慢性间质纤维化的药物,应侧重于药物对于成纤维细胞的细胞转型、细胞外基质合成及降解、纤维化的调控因子等方面的影响。

6.3.2 加强有毒药物的药学研究 由于中药应用过程中缺少明确的体内过程及量效关系的理论依据,因此必须加强这方面的研究。关木通在较大剂量时则出现毒性甚至死亡^[33],但是新近的研究显示在药典剂量下并不会对大鼠肾脏功能和结构产生损害^[34]。此外,不同产地的木通毒性大小亦不同。类似的研究对于减少中药肾毒性的产生,指导临床有非常重要的意义。

6.3.3 强化中药新药开发过程中的急、慢性毒理试验 既往的药物开发研究中毒性实验只注重药物对肾脏滤过功能的影响,具体工作仅限于肌酐、尿素氮等指标的检测,对隐匿的进行性小管-间质损害未予重视,某些药物急、慢性毒性实验研究未发现明显的肾毒性,但随着临床长期广泛使用,其引起肾损害的临床报道愈来愈多,因此新药开发研究应该加强这方面的工作,如开展尿酶的检测、小管-间质的形态学观察等,从而更好地证明新药的肾脏安全性。

6.3.4 利水渗湿药和祛风湿药是研究的重点 肾脏疾病和风湿性疾病大多病程较长,需要长期用药,且利水渗湿药在肾内科使用频率高、引起肾损害的临床报道最多,而且利水渗湿药既往的药理研究基础薄弱,过去的药理研究仅局限于药物的利尿作用及效价,而缺少长期使用对其作用的主要靶位(小管-间质)的影响的研究。利水渗湿药中的木通所致肾损害已经得到重视和深入研究,其他利水渗湿药可能也有类似的不良影响。美国 FDA 所关注的肾毒性单味药(U.S. Food and Drug administration: Listing of Botanical Ingredients of Concern)主要集中在含马兜铃酸成分的利水渗湿药和可能含有或混杂有马兜铃酸成分祛风湿药,如木防己、木通、细辛、威灵仙、追风藤等。提醒注意的 14 种复方制剂中就有龙胆泻肝丸、导赤丸、八正丸和妇科分清丸等具有利水渗湿作用的中成药。

参 考 文 献

1. Izumaotani T, Ishimura E, Tsmara K, et al. An adult case of Fanconis syndrome due to a mixture of Chinese crude drugs. *Nephron* 1993;65:137.
2. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapid progressive interstitial renal fibrosis in young women. *Lancet* 1993;341:387.
3. Depierreux M, Damme BV, Houe 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.
4. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? *Kidney Int* 1994;45:1680.
5. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, et al. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:1571.
6. Lee CT, Wu MS, Lu K, et al. Renal tubular acidosis, hypokalemic paralysis, rhabdomyolysis, and acute renal failure—a rare presentation of Chinese herbs nephropathy.
7. Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal

- drugs. *AM J Kidney Dis* 2000 Feb; 313 —318.
8. Lord GM, Tagore R, Gower P, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999 Aug7; 354 (9177): 481 —482.
9. Vanherweghem JL. Misuse of herbal remedies. The case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy). *J Altern Complement Med* 1998; 4: 9 —13.
10. Wankowicz Z, Obroniecha I, Morzycka-Michalik M. Nephropathy after use of Chinese herbs: rapid progressive interstitial renal fibrosis or renal vasculitis. *Pol Arch Med Wewn* 1996; 95(5): 474 —478.
11. Yoshimura E, Fujii M, Koide S, et al. A case of Chinese herbs nephropathy in which the progression of renal dysfunction was slowed by steroid therapy. *Nippon Jinzo Gakkai SHI* 2000; 42(2): 66 —72.
12. Tanaka A, Shinkai S, Kasuno K, et al. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area: a warning report. *Nippon Jinzo Gakkai SHI* 1997; 39(4): 438 —440.
13. Reginster F, Jadoul M, Struhou VY. Chinese herbs nephropathy presentation, natural history and fate after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(1): 81 —86.
14. Tanaka A, Shinkai S, Kasuno K, et al. Chinese herbs nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components aristolochic acids cause a different type of Chinese herbs nephropathy? *Clin Nephrol* 2000; 53(4): 301 —306.
15. 尹广, 胡伟新, 黎磊石. 木通中毒的肾损害. 肾脏病及透析移植杂志 1999; 8(1): 10 —14.
16. 裘奇, 刘志红, 陈惠萍, 等. 木通所致大鼠急性肾损伤的实验观察. 肾脏病及透析移植杂志 1999; 8(1): 15 —18.
17. Norden AG, Scheinman SJ, Deschodt-Lanckman MM, et al. Tubular proteinuria defined by a study of Dent's (CLCN5 mutation) and other tubular diseases. *Kidney Int* 2000; 57(1): 240 —249.
18. Nortier, Deschodt-Lanckman, Simon. Proximal tubular injury in Chinese herbs nephropathy monitoring by neutral endopeptidase enzymuria. *Kidney Int* 1997; 51: 288 —293.
19. John K. Chen. Nephropathy associated with the use of Aristolochia. *Herbal Gram* 2000; 48: 44 —45.
20. 黄可儿, 李小兵. 具有肾毒性的中药药性分析. 中药新药与临床药理 1996; 7(3): 48 —49.
21. 郭兆安. 中草药肾损害. 中国中西医结合杂志 1998; 18(1): 54 —56.
22. Tanaka A, Nishida R, Maeda K, et al. Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components of aristolochic acid cause a different type of Chinese herb nephropathy. *Nephrol* 2000; 53(4): 301 —306.
23. Nouwen EJ, Zhu MQ, Savin M, et al. Introduce of apoptosis in the rat kidney by aristolochic acid. Abstract of 1995 ASN Annual Meeting; USA. P1002.
24. Stuborova M, Frei E, Breuer, et al. Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herbs nephropathy. *Exp toxicol Pathol* 1999; 51(4—5): 421 —427.
25. Nortier JL, Martinez, MC, Schmeiser, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb. *N Engl J Med* 2000; 342(23): 1686 —1692.
26. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Urothelial lesions in Chinese herb nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(6): 1011 —1017.
27. Megyesi J, Udvardhelyi N, Ssafirstein RL, et al. The p53-independent activation of transcription of p21 WAF1/CIP1/sd11 after acute renal failure. *Am J Physiol* 1996; 271: 1211 —1216.
28. Godley LA, Kopp JB, Eckhaus M, et al. Wild-type p53 transgenic mice exhibit altered differentiation of the ureteric bud and possess small kidneys. *Genes Dev* 1996; 10(7): 836 —850.
29. Cosyns JP, Goebbels RM, Liberton V, et al. Organ toxicity and mechanisms: Chinese herbs nephropathy-associated sliming regimen induces tumours in the forestomach but no interstitial nephropathy in rats. *Archives of Toxicology* 1998; Vol (72): 738 —743.
30. 王海燕. 重视和研究小管-间质在肾小球疾病中发展和预后中的作用. 中华肾脏病杂志 2000; 16(2): 5 —6.
31. Vanherweghem JL, Abramowicz D, Tielemans, et al. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis; a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 1996; Vol 27(2): 209 —215.
32. 高瑞通, 郑法雷, 刘彦信, 等. 钙拮抗剂对马兜铃酸 I 所致 LLC-PK1 细胞凋亡及细胞内钙离子浓度的影响. 肾脏病及透析移植杂志 1999; 8(1): 6 —9.
33. 张卫华. 三种木通利尿作用及毒性的比较研究. 中国药理学杂志 1989: 594 —596.
34. 崔太根, 王海燕, 尚明英, 等. 药典剂量的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.

(收稿: 2000 - 09 - 13 修回: 2000 - 10 - 25)