

当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通肾毒性报告概况[△]

天津中医学院(300193)

马红梅 张伯礼

当前,中药安全性问题倍受注目。1993年,日本学者 Izumotani 报告 1 例 35 岁男性病人因减肥服用中药防己黄芪汤后引发获得性 Fanconi 综合征^[1]。同年,比利时 Vanherweghem 首先发现 2 例青年女性病人特发型急进性肾间质纤维化与含有中草药防己、厚朴的减肥治疗有关,进而将中草药导致的肾损害命名为中草药肾病(Chinese Herbs Nephropathy, CHN)^[2],此后有关报道连续不断^[3~5],特别是最近日本又报告多例服用当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通茶后出现肾损害的病人^[6,7],现将这方面的报道近况概述如下。

1 临床与病理特点

日本报告,10 例服用当归四逆加吴茱萸生姜汤颗粒剂后发生肾毒性反应的病人中,女性 9 例,男性 1 例,年龄 23~71 岁,用药时间 20~1 022 d,开始用药到出现症状的时间为 10~1 387 d。临床表现的特点是:患者主诉全身倦怠、口渴、多饮、多尿、食欲不振、体重减少、时有发热等;化验检查出现贫血、肾性糖尿、肾小管性蛋白尿、尿潜血、低钙血症、高碳酸盐尿、氨基酸尿、低钾、低磷、低尿酸血症,尿 β 2-MG(β 2 微球蛋白)及 NAG(N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶)增高;肾功能异常主要是血肌酐上升,尿素氮(BUN)异常,最终发展为肾功能衰竭。肾活检病理所见的特征是:近端肾小管上皮细胞显著变性、萎缩、坏死,伴间质纤维化,肾小球病变轻微或基本正常。综上所述,诊断为 Fanconi 综合征。约 1/2 病人停用中药后症状及各项指标得到逐步改善,还有半数病人停药后肾功能持续恶化,发展为肾功能不全,其中 1 例进行了透析。另据报道,因皮炎服用关木通茶后产生与上相似的肾毒性损害^[8]。

国内曾报道过一次超量服用单味药关木通引起的中毒反应,表现在消化、泌尿、神经、心肺和骨髓诸方面,其中最重要的表现为肾损害:颜面及全身浮肿、尿少或无尿,少数病人表现为夜尿频多,但尿量少,双肾区有叩击痛,检查可见血中 BUN 升高,二氧化碳结合力降低,高血钾,尿中出现蛋白、红细胞等,最终导致肾功能衰竭、尿毒症而死亡^[9]。

2 讨论

日本和比利时学者分别从当归四逆加吴茱萸生姜汤颗粒剂及进口中药材防己样本中检出马兜铃酸(aristolochic acid, AA)成分,这一最直接的证据促使他们认为 AA 是上述中药制剂招致肾损害的罪魁祸首^[6,10,11]。研究表明:AA 对家兔、山羊、大鼠、小鼠和人体均有毒性作用,特别是对啮齿类动物有强致癌作用;药代动力学研究提示 AA 在人体内有蓄积;对肾脏的损害存在量-毒依赖关系,主要特征是肾小管坏死^[12]。德国学者 Mengs 观察不同剂量 AA 的肾毒性,证实其组织学表现为肾小管上皮细胞坏死,功能方面血肌酐和 BUN 上升同时伴尿糖、尿蛋白、尿 NAG、 γ -谷氨酰胺转移酶、苹果酸脱氢酶相应增加^[13]。比利时学者所谓中草药肾病的突出病理表现是广泛的少细胞性的肾间质纤维化伴小管萎缩和消失,一般主要发生在皮质浅层,肾小球相对完好或有轻度毛细血管襻塌陷,基膜皱缩,包曼氏囊普遍增厚,由于内皮细胞肿胀导致小叶间动脉和人球小动脉壁增厚,管腔变窄^[14]。日本学者报告的当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通引起的肾损害与 CHN 相似,但程度不同,各有侧重,均与 AA 的肾损害接近。

导致肾毒性中药内的 AA 从何而来呢?据文献报道:含有 AA 成分的植物包括我国的马兜铃属植物如马兜铃、天仙藤、关木通、青木香、广防己(木防己,防己马兜铃),以及朱砂莲、汉防己、寻骨风;德国的铁线莲状马兜铃;美洲的蛇根马兜铃;印度马兜铃等^[15]。《伤寒论》里当归四逆加吴茱萸生姜汤中的通草,古时实指今之木通^[16]。木通药材有关木通、川木通、淮木通和白木通四类,目前应用最广的是马兜铃科关木通^[17]。关木通的主要成分是 AA,故推测当归四逆加吴茱萸生姜汤引发的肾毒性可能是处方中含有或混有“通草”即关木通中的 AA 造成。同理,比利时减肥药中很可能混有防己马兜铃,但也不排除存在其它毒性成分的可能。

中药肾损害的机制至今不清,目前的推测有以下三方面:(1)AA 直接损害肾小管上皮细胞,特别是近端小管;(2)原发病变在间质血管;(3)毒物直接刺激间质^[18]。此外,单味中药及其所在复方之间、短

(下转附 2 页)

[△]天津市自然科学基金资助项目

南方红豆杉中的新二萜
紫杉烷 Taxumairol K

南方红豆杉 *Taxus mairei* S. Y. Hu 是生长在台湾中北部山区的一种常绿灌木,该植物的根在中国民间被用于治疗糖尿病。过去从根部曾分离出一系列具有 6/8/6 环状系统的二萜 taxumairols A~F,现报道一种具有特殊的 5/7/6 环状系统新的二萜紫杉烷 taxumairol K (I) 的分离、结构鉴定和活性研究。

干燥根 60 kg 经乙醇提取,提取物溶于 CHCl_3 -MeOH 部分 (200 g),经反复层析,得 taxumairol B (18 mg)、taxumairol C (7 mg)、taxumairol E (250 mg)、baccatin III (30 mg) 以及 taxumairol K (I) (35 mg)。

I. $[\alpha]_D^{25} - 8.5^\circ$, 分子式为 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_{11}$, 推导结构为 9 α -(苯甲酰氧基)-2 α ,4 α -二乙酰氧基-5 β ,20-环氧-1 β ,7 β ,10 β ,13 α -四羟基-11(15 $\rightarrow$ 1)-abeotaxane (图 1)。

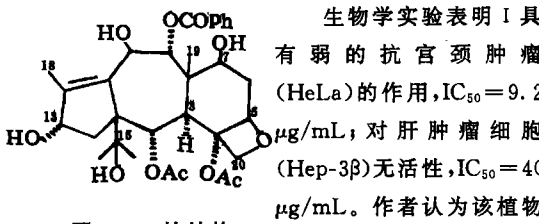


图 1 I 的结构

(谢一凡摘译 陆 阳校)

[Shen Yaching, et al. J Nat Prod, 1998, 61(6): 838]

从柳叶野扇花分得抗菌甾体生物碱

大戟科常绿灌木柳叶野扇花 *Sarcococca saligna* (D. Don) Muell. 广布于巴基斯坦北部地区,当地居民用于治疗细菌感染疾病。作者从其根和茎的乙醇-水 (8:2) 的提取物中分离到两个 (I、II) 新生物碱和一个已知生物碱 (III)。I. 柳叶野扇花肉桂酰胺 (saliginnamide), 结构为 (20S, 2'E)-20-(N,N-二甲基氨基)-3 β -(3'-苯基-2'-丙烯基-N-甲基氨基) 孕烷: $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}$, 白色粉末, $\text{mp} 156^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 96^\circ$ (c, 0.02, CHCl_3)。II. Na-甲基表富贵草胺 D (Na-methyl epipachysamine D), 结构为 (20S)-20-(N,N-二甲基氨基)-3 β -(N-甲基苯甲酰胺基) 孕烷: $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}$, 无色胶状物, $[\alpha]_D^{25} + 66^\circ$ (c, 0.04, CHCl_3)。III. 表富贵草胺 D (epipachysamine D), 结构为 (20S)-20-(N,N-二甲基氨基)-3 β -(苯甲酰胺基) 孕烷。化合物 I ~ III 有抗菌活性, 在 $2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 浓度时, 在琼脂板上的抑菌区直径 (mm) 见表 1。

表 1 化合物 I ~ III 的抑菌活性

细菌名称	抑菌区直径 (mm)		
	I	II	III
肺炎杆菌	9	8	
奇异变形杆菌	7	8	
绿脓杆菌	6	6	
金黄葡萄球菌	12	12	7
酿脓链球菌	8	6	
伤寒杆菌	6	6	
波伊德氏志贺菌	6	6	

(陈笔岫摘译 江纪武校)

[Atta-ur-Rahman, et al. J Nat Prod, 1998, 61(2): 202]

(上接第 76 页)

期服用和长期服用所产生的肾损害可能是不同的。

总之,中药肾损害的病因和机制尚待研究。为此,应积极开展中药临床毒理学的监测以确保用药安全可靠;同时深入进行中药基础毒理研究以探明其毒性反应机制,指导临床合理用药,这两方面的工作重要而迫切。

参考文献

- 1 Izumotani T, et al. Nephron, 1993, 65: 137
- 2 Vanherwegem J L, et al. Lancet, 1993, 341: 387
- 3 Cosyns J P, et al. Kidney Int, 1994, 45: 1680
- 4 C Van Y perswle de Strihou, et al. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10: 157
- 5 Wu M S, et al. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11: 867
- 6 田中敬雄, 他. 日本腎臟學會志, 1997, 39(4): 438

- 7 黒川清. 日本腎臟學會志, 1997, 39(7): vi
- 8 夕刊讀賣新聞, 1997, 11: 29
- 9 丁 涛. 中草药不良反应及防治. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 292
- 10 But P P H. Lancet, 1993, 341: 637
- 11 Van Haelen M, et al. Lancet, 1994, 343: 174
- 12 De Smet P A G. Adverse Effects of Herbal Drugs. Springer-Verlag Berlin, 1992: 72
- 13 Mengs U, et al. Arch Toxicol, 1993, 67(5): 307
- 14 Depierreux M, et al. Am J Kidney Dis, 1994, 24: 172
- 15 曾美怡, 等. 中药新药与临床药理, 1995, 6(2): 48
- 16 凌一揆主编. 中药学. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 99
- 17 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1977: 357
- 18 胡伟新, 等. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1995, 4(6): 551 (1998-07-24 收稿)