

对广防己、关木通导致的国际大规模中毒事件的反思

国 植, 徐 莉

(天津药物研究院, 天津 300193)

中图分类号: R 282. 71; R 996. 2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)01-0088-02

1993 年, 比利时公开披露了该国一些妇女因服含广防己的减肥丸导致肾病的不幸事件^[1]。后经政府调查, 发现大约 10 000 名服该药的妇女中至少有 110 人罹患了晚期肾衰竭, 其中 66 人进行了肾移植, 部分病人还发现了尿道癌症。1999 年英国《刺血针》杂志又报道了 2 名妇女因服含关木通的草药茶治疗湿疹导致晚期肾衰竭事件^[2]。这两起事件在国际上引起了轩然大波, 美国 FDA、英国 MCA 和比利时政府等采取了严厉措施^[3-5], 对中草药和中成药进行强烈抵制。透过这两起事件, 笔者就当前中药现代化谈几点思考。

1 在研究中草药有效成分及药理活性的同时, 应加强对中草药有毒成分的研究与关注, 确保中草药的安全使用

广防己和关木通的肾毒性缘自它们所含的马兜铃酸。该物质于 1953 年首次被发现, 早期研究发现它有抗炎、抗肿瘤和免疫增强等活性, 临床曾用于治疗炎症、感染性疾病和癌症辅助治疗。1964 年, Jackson 等人在用其进行癌症化疗期临床试验时发现它可致急性肾小球坏死; 1982 年, Göggelmann 等人报道了它的诱变性; 1983 年, Mengers 等人报道了它的致癌性; 1990 年 Schmeiser 等人报道了马兜铃酸代谢物马兜铃内酰胺通过与脱氧腺苷残基结合激活大鼠肿瘤细胞中的原癌基因——*ras* 基因; 1996 年, Schmeiser 等人^[6]报道了马兜铃内酰胺与肾组织 DNA 的主要加合物 7-(deoxyadenosine-N⁶-γ1)-aristolactam 的分离、检测, 从而进一步证明了马兜铃酸与 *ras* 基因的关系, 并将马兜铃酸划归基因毒性致癌物; 1999 年, Cosyns 等人^[7]报道了马兜铃内酰胺激活与癌相关的 p53 基因; 2000 年, 由比利时 Libre 大学 Erasme 医院 Nortier 等^[8] 11 人组成的研究小组经对 39 名因服广防己减肥丸致肾衰竭病人肾组织和输尿管的组织学检查和 DNA 加合物的分离与定量检测, 证实了马兜铃酸、广防己和关木通的基因致癌毒性。

遗憾的是国外 80~90 年代发表的有关马兜铃酸诱变性和致癌性的大量报道并未引起国内有关方面的特别关注, 迄今对马兜铃酸的诱变性和致癌性一无所知或知之甚少, 以至马兜铃酸至今仍以药物的身份出现在近年出版的专业书籍中, 如 1996 年湖南科技出版社出版的《临床药物手册》、1997 年人民卫生出版社出版的第 14 版《新编药物学》和 1998 年中国医药科技出版社出版的《天然活性成分简明手册》等。我

国医药界对马兜铃酸的认识仍停留在 30 多年前的水平, 不能不说是严重滞后。安全第一, 疗效第二, 是当今国际通行的审批药物的准则, 对药物毒副作用的研究从某种意义上讲比研究药物的疗效更重要。笔者认为, 流传在我国民间的数千种草药并非都是精华, 本着对人民健康负责的精神, 应对某些中草药的安全性重新予以评价, 防止广防己、关木通的悲剧在其他中草药重演。

2 《中国药典》应在科学论证的基础上及时修订, 才能起到保障人民用药安全、有效的作用

就广防己、关木通大规模中毒事件, 笔者查阅了我国建国后各版药典, 发现虽然早在 1964 年《江苏中医》就已报道了关木通导致急性肾衰竭事件, 并在此后时有发生, 但 1995 年以前各版(包括 1995 年版)药典对两药毒性均无任何提示。2000 年版药典在注明关木通有毒的同时, 告诫此药“不可多服、久服”。这“不可多服”尚可理解, 即不能超过药典规定的日剂量 3~6 g, 而这“不能久服”就不知多长时间为“久”了。象这种含混不清的非专业用语出现在药典中, 不仅不严谨, 且难以操作。再者, 药典规定的日剂量是否经过科学论证了呢? 在英国事件中, 病人是在服含关木通草药茶 2~6 年后才发病的, 表明日剂量不会太大, 当属慢性中毒, 那么日剂量 3~6 g 是否也会导致慢性中毒呢? 对此问题, 笔者无直接证据, 但可从下面广防己的证据中得到启示。

广防己被 1963~2000 年版中国药典收载, 37 年来对其毒性只字未提, 尽管从 1993 年起它引起的大规模中毒事件不断披露报端。药典规定的广防己日剂量亦是 37 年一贯制: 4.5~9 g。Nortier 等人^[8] 的研究显示: 39 名病人在平均 13.3 个月(约 400 d)中服用广防己粉末总量平均为 200 g。这就是说, 在日剂量平均 0.5 g 的情况下, 39 人均罹患了晚期肾衰竭, 且其中 18 人发展为尿道上皮癌, 19 人的尿道亦有轻度发育不良性上皮损伤。导致如此严重后果的广防己日剂量仅是中国药典规定剂量的 5.5%~11%。笔者认为, 药典“乃一国之用药法典, 具有法律性、权威性、强制性, 尤其不可缺少的是科学性, 其宗旨是保障人民用药安全、有效。因此, 药典只有在科学论证的基础上及时修订才能发挥它应有的作用, 否则将误导人民, 造成不堪设想的后果。

3 中草药实施“GNP”是杜绝类似悲剧重演的必要措施, 是

收稿日期: 2000-10-25

作者简介: 徐 莉(1945-), 女, 山东济南人。1968 年毕业于北京医科大学药学院, 现任天津药物研究院制剂研究室主任、分析与制剂研究员。1992~1994 年赴美高级访问学者, 从事天然药物研究, 1999 年获国家劳动人事部留学回国人员科研项目经费资助。Tel: (022) 23006954 E-mail: trpxl @ public. tpt. tj. cn

实现中药现代化、国际化的前提条件

广防己和关木通引起大规模中毒与它们的中国名称的混乱有直接关系:比利时事件的发生是误将有毒的广防己替代了原处方中无毒的汉防己所致;英国事件的发生则是用有毒的关木通替代无毒的川木通所致。我国古代将具有通利、祛热功效的藤本植物统称为“木通”。在我国药材市场上被称作木通的草药包括历代本草记载、1963 年版中国药典收载、又被 1977~2000 年版药典删除的木通科木通属植物木通 *Akebia quinata* (Thunb.) Decne; 包括木通科木通属的三叶木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. 和白木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd.; 包括毛茛科铁线莲属的近 30 种药用植物(其中的川木通 *Clematis armandii* Franch. 和绣球藤 *C. montana* Buch.-Ham. 一直被 1963~2000 年版药典收载); 还包括马兜铃科马兜铃属的关木通 *Aristolochia manshuriensis* Kom. (此药被 1977~2000 年版药典收载)、大叶马兜铃 *A. kaempferi* Willd. 和淮通马兜铃 *A. moupinensis* Franch.。这跨越 3 科的数十种植物都叫“木通”, 难免鱼龙混杂、良莠难分, 其混乱程度可想而知。尤其令人不解的是中国药典收载的 3 种木通既不属木通属也不属木通科。事实上中草药中一药多名、多药一名的情况比比皆是, 这大概是古人用“尝百草”的方式尝出来的, 即将功效相近、形态相似的植物视作一种药或一类药。尽管我

们不能对古人求全责备, 但不能否认这种命名方式既不规范也不科学, 且有悖于“生源相近化学成分相似”的现代植物化学分类原理。笔者认为, 中药现代化除包括制剂现代化、各种高科技手段的应用、有效成分的筛选和 GMP、GAP、GCP、GLP、GSP 的实施外, 还应实施一个“GNP”, 即 good name practice, 以消除混乱的名称对中草药安全使用构成的威胁, 为中草药的现代化和国际化扫清障碍。

参考文献:

[1] Vanherweghem J L. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: Association with slimming regimen including chinesis herbs [J]. Lancet, 1993, 341: 387-391.
 [2] Lord G M. Nephropathy caused by chinesis herbs in the UK [J]. Lancet, 1999, 354: 481-482.
 [3] U K ban to halt *Aristolochia* confusion [J]. Scrip, 2000, 2544/2545: 3.
 [4] U K MCA to ban certain herbals [J]. Scrip, 2000, 2509: 4.
 [5] Belgian alert on chinesis herbs [J]. Scrip, 2000, 2527: 6.
 [6] Schmeiser H H. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with chinesis herb nephropathy [J]. Cancer Res, 1996, 56: 2025-2028.
 [7] Cosyns J P. Urothelial lesions in chinesis herb nephropathy [J]. Am J Kindney Dis, 1999, 33: 1011-1017.
 [8] Nortier J. Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. N Engl J Med, 2000, 342(23): 1686-1692.

关于板蓝根二酮 B (Tryptanthrin B) 名称的商榷

陈笔岫, 江纪武

(天津药物研究院, 天津 300193)

中图分类号: R284.1

文献标识码: C

文章编号: 0253-2670(2001)01-0089-01

《中草药》2000 年第 31 卷第 7 期第 531 页刊载了广西医科大学梁永红等的《板蓝根二酮 B 体外抗癌活性研究》一文, 其中有如图 1 结构的一个化合物, 作者对其进行了命名, 中文名为“板蓝根二酮 B”, 外文名为“tryptanthrin B”。经查, 此化合物是由解脂假丝酵母 (*Candida lipolytica*) 在 L-色氨酸 (L-tryptophane) 存在下培养而生成, 所以命名为 tryptanthrin, 中文名译成色胺酮, 这一情况文献已有记载 [江纪武, 肖庆祥. 植物药有效成分手册 (M). 北京: 人民卫生出版社, 1986: 1083]。这一中外文名称似乎并没有不妥之

处, 不知作者为什么对这一已知化合物的名称又重新进行了不同的命名, 致使读者对 tryptanthrin B 和 tryptanthrin 两名究竟是一个化合物还是两个化合物难以分辨, 造成混乱。

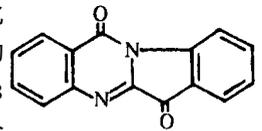


图 1 tryptanthrin 的结构

我等作为读者认为: 作者对这一已知化合物进行这样的重新命名有所不妥, 提出商榷意见, 以利药学术语的科学化、系统化和规范化。

收稿日期: 2000-08-14

《中草药》杂志 欢迎刊登广告