

木通的不良反应及临床应用商榷

香港中文大学生物系及中药研究中心(新界沙田) 王 峰* 马双成 毕培曦

摘 要 概要介绍了关木通及其主要成分马兜铃酸的毒性及不良反应,建议禁用关木通作为木通类药材。

关键词 关木通 木通 肾衰竭 马兜铃酸

随着中医药不断国际化,世界上使用中药的人数也在迅速增加。但不容忽视的是,由于许多人对于中药毒性认识不深而误用、滥用中药,造成对健康的不良影响。最近,英国报道了两例因服用含关木通的中草药制剂引起肾功能衰竭的病例^[1],类似病例在欧洲被称为中草药肾病(Chinese-herbs nephropathy, CHN)。报道中 1 例为 49 岁的白人妇女,为治疗湿疹服药 2 年后感到头痛和血压升高,肾功能检查结果:肌酸酐 $662\mu\text{mol/L}$, 尿素 35 mmol/L ; 尿检见大量蛋白。随后,病情急剧恶化为末期肾衰,接受透析治疗,3 年后接受肾脏移植手术。另一例为 57 岁的白人妇女,亦因治疗湿疹连续服药长达 6 年后感觉食欲减退、嗜睡、呕吐和体重减轻,超声波检查显示肾皮质变薄,因肾功能衰退,该患者现在依靠定期的肾透析维持,等待肾脏移植。这两例患者的肾脏活体检查均显示出皮质内肾小管萎缩及间质纤维化。HPLC-MS 分析她们服用的药物,都发现了马兜铃酸(aristolochic acid)I、II。有关马兜铃酸的毒性,国内外均有报道^[2~4],而在国内,吴松寒^[5]、洪用森等^[6]早在 60 年代就曾经报道过木通导致急性肾功能衰竭的病例。因此为了合理用药,必须对木通的安全性做一全面评价。

1 本草论述及商品流通情况

谢宗万^[7]对木通进行本草考证后指出:在宋以前使用的木通来源是木通科植物五叶木通 *Akebia quinata* Dece.; 而宋《证类本草》所记载的木通,除来源于木通科的植物外,还有来源于毛茛科 *Clematis* 属的植物;清《植物名实图考》中则只记载了 *Clematis* 属的几种木通。历代本草中均未出现过关木通的名称,直到 1954 年任红安经过调查发现我国商品木通主要来源于马兜铃科植物东北马兜铃 *Aristolochia manshuriensis* Kom.^[8]。现在,我国药典^[9]则分别收载了关木通和川木通两个品种。其中

关木通为马兜铃科植物东北马兜铃的干燥藤茎;川木通为毛茛科植物小木通 *Clematis armandi* Franch. 或绣球藤 *C. montana* Buch.-Ham 的干燥藤茎。而日本药局方^[10]所收载的木通依然是木通科植物五叶木通及其同属植物的干燥藤茎。

目前,全国范围内的商品木通主要来源于马兜铃科 *Aristolochia* 属、毛茛科 *Clematis* 属和木通科 *Akebia* 属等 3 科 10 种植物,以关木通和川木通为主流,四川有淮通(穆坪马兜铃 *Aristolochia moupinensis* Fr.),而木通科的木通商品极少,一般亦只在民间草药店有售^[8]。

2 功效及主要化学成分

木通为常用中药,功能清热利尿,通经下乳。

关木通、川木通及木通科木通均含齐墩果酸(oleanolic acid)、常春藤皂苷元(hederagenin)等成分。关木通尚含马兜铃酸类成分,如马兜铃酸 A、B、G、D,马兜铃内酰胺(aristolactam),马兜铃酸 D 甲酯等;木通科木通另含多种木通皂苷(akebosides);川木通未见报道^[8,11,12]。

3 主要药理作用及毒性

张卫华^[13]报道,关木通、川木通和三叶木通(*Akebia trifoliata* 的干燥藤茎)等 3 种木通均有明显的利尿作用,且与电解质无关;毒性实验表明,3 种木通毒性大小依次为关木通、川木通和三叶木通。另据报道^[8],比较关木通、淮通、小木通(川木通)、五叶木通和三叶木通的利尿作用,仅三叶木通有显著的利尿作用,其它 4 种木通的利尿作用不显著,且关木通组大鼠尿量有下降的趋势,连续给药 4 d 后,关木通和淮通给药组的大鼠尿量显著下降。急性毒性实验表明,关木通和淮通均有较大毒性,小鼠尸体解剖后可见肝、肾瘀血,心脏冠状动脉充血等症状。此外,上述 5 种木通均有一定的杀菌作用。

关木通中的主要活性成分马兜铃酸具有很强的

* Address: Wang Feng, Research Centre of Chinese Materia Medica, The Chinese University of Hongkong, Hongkong.

王 峰 男,32 岁,毕业于北京中医药大学,医学学士,药师。参加工作以来一直从事中药检定和中药标准化研究工作。曾参加“八·五”攻关课题——中药品种整理与质量研究工作,获国家中医药管理局科技进步三等奖。现在中国药品生物制品检定所。

肾毒性。Mengs等报道^[2],分别给雌性 Wistar 小鼠以 10, 50或 100 mg/kg 不同剂量的马兜铃酸灌胃, 3 d 内即可出现肾脏损害。组织学检查可发现肾小管上皮组织坏死, 肾功能检查血肌酐和尿素升高, 尿糖、尿蛋白及 *N*-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、谷氨酰胺转移酶等升高。关于关木通肾毒性的报道, 国内外亦有不少。如马红梅等^[14]给予昆明种小鼠成人剂量 20 倍的关木通煎剂, 每日灌胃一次, 连续 7 d, 处死小鼠后, 显微镜下可见小鼠近端肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落, 肾间质出血、瘀血、水肿等现象。周方钧等^[15]亦报道给予小鼠 3 g/kg 关木通煎剂, 1 周后处死, 组织学检查可见小鼠肾小管弥漫性坏死, 大部分远端肾小管上皮细胞坏死、脱落, 管腔明显扩张, 管腔内可见多数管型, 以蛋白、细胞管型为主; 间质充血, 血管周围水肿, 淋巴细胞浸润等。Cosyns 等^[16]报道了 CHN 患者肾脏的病程解剖结果, 发现患者的肾脏大部分都受到损害, 表现为细胞减少, 间质硬化, 肾小管萎缩, 皮质中小球减少、变硬, 小叶间动脉、肾小球等从内部产生纤维性增厚。

此外, 大量的实验还证明了马兜铃酸潜在的致癌性。Stiborova 等^[3]分析了马兜铃酸及其代谢产物马兜铃内酰胺与 DNA 的加合情况, 实验结果表明马兜铃内酰胺对人类存在致癌的隐患。Cosyns 等^[17]给予小鼠含马兜铃酸 (10, 0.15 mg/kg 体重) 的中草药制剂 3 个月, 并分别于 3 个月和 11 个月时处死小鼠观察, 发现所有小鼠均导致肾门窦肿瘤, 但并未发现小鼠肾脏有纤维化的迹象, 分析人类出现的纤维化现象另有其它原因。

药代动力学的研究进一步揭示了马兜铃酸可在人体内积蓄^[4], 对人体形成慢性危害。

4 临床应用及不良反应

木通在临床上常用于治疗各种水肿、小便不利、乳汁不通等症。

因服用木通所致不良反应的情况一般为两种: 其一为大剂量一次或几次服用木通引起急性肾功能衰竭, 服用量大多为 50~120 g, 临床表现为头昏、厌食、呕吐、腰痛、全身乏困并逐渐转成水肿, 少尿甚至无尿等^[18]。其二为小剂量或正常剂量长期服用, 毒性物质在体内积蓄所致慢性中毒, 亦会引起肾功能衰竭, 临床表现为头痛、呕吐、食欲减退、嗜睡、体重减轻^[1]、贫血、肾性糖尿、肾小管性蛋白尿、尿潜血、低钙血症、高磷酸盐尿及血肌酐上升、尿素氮异常等^[14]。前一种国内报道较多, 后一种慢性中毒则均为国外报道。两种情况引起的肾衰竭愈后均不理想,

多需依靠透析治疗, 重者需做肾脏移植方可痊愈。

国内自 60 年代中期报道服用木通所致中毒的病例始, 30 多年来陆续有很多这方面的报道。如一患者将木通 175 g 水煎剂一次服用, 服后约 1 h 即出现头昏、乏力、呕吐等症状, 继而尿量明显减少, 至翌日, 下肢浮肿、无尿, 送医院进行血液透析后痊愈^[15]。又如一女性患者, 因下肢麻木, 以木通 100 g 水煎服, 服后 4 h 即感恶心呕吐, 一直持续 6 d, 并出现胃脘疼痛、不思饮食、尿量渐少乃至无尿、心慌等症状, 遂入院给予氨茶碱、速尿、甘露醇等药物施治, 但未能缓解症状, 病人又要求出院, 并于出院后第 2 天死亡^[19]。再如一男性患者, 以关木通 50 g 水煎分 2 次服, 次日又取关木通 15 g 水煎服, 2 d 后出现尿量减少, 第 6 天出现呃逆、呕吐, 至第 8 天尿量减少至每天 50 mL 而入院治疗。病人神疲无力, 检查双肾区轻叩击痛, 临床诊断为急性肾功能衰竭, 即给予静滴利尿合剂、速尿等, 病人尿量增加, 进行血液透析 12 次后, 尿量维持在 700 mL。后因病人经济原因而中断治疗, 3 个月后其死于尿毒症^[20]。还如一男性患者, 因劳累后出现颜面浮肿月余, 后连服含有木通 25 g 的中药 10 付, 浮肿加重, 尿量日渐减少乃至无尿, 入院后进行血液透析治疗, 病情虽未进一步恶化, 但肾功能一直未恢复^[21]。

李锋等^[18]还对 13 例木通中毒导致急性肾衰竭的病例分析, 表明导致此类病症的木通应是关木通, 其肾毒性物质就是马兜铃酸及木兰碱。

5 讨论

5.1 关木通所含马兜铃酸具有肾毒性和潜在的致癌危险, 除了会对肾脏造成不可逆转的损伤外, 亦可能对肝脏造成损害。Levi 等^[22]报道一例服用含有马兜铃酸的中草药制剂而导致急性肝炎的病例。另据报道^[1]在欧洲因服用含广防己 (亦含马兜铃酸) 的减肥药而导致肾衰竭的患者已逾 100 人; 日本亦有类似的报道^[14]。马红梅等^[14]报道, 在正常剂量下服用含关木通的当归四逆加吴茱萸生姜汤颗粒有导致肾衰竭的趋向。因此建议使用含有马兜铃酸类成分的中药 (如: 关木通、广防己、青木香、马兜铃、天仙藤等) 应注意使用剂量和时间, 避免一次大量服用或长期服用而对机体造成不可弥补的损害。

5.2 马兜铃科的关木通作为木通使用, 既无本草记载, 又无确凿的利尿作用, 其中还含有对人体危害较大的马兜铃酸类成分, 因此强烈要求立即停止使用关木通作为木通类药材。木通科的木通本是本草记载的正品, 其利尿作用明显, 又有较好的抗菌作用,

毒性又小,建议药典收载木通科的木通作为木通正品,以免误用。

5.3 我国药典(1995年版)一部^[9]收载了8个含有关木通的成药,分别是:安阳精制膏、大黄清胃丸、导赤丸、分清五淋丸、妇科分清丸、龙胆泻肝丸、小儿金丹丸和跌打丸等。患者若长期服用这些药品很可能引起肾衰竭的不良反应。建议对这8个成药重新进行安全评价,以确保用药安全,并将8个成药中的关木通以木通科的木通代替。

5.4 建议对含有马兜铃酸的其它中药如广防己、马兜铃等进行必要的安全评价并制订出用药指导原则,以减少不良反应的发生。

5.5 加强中药不良反应的研究和监测,为安全使用中药提供准确的依据。

致谢: 本文部分研究经费由香港工业支援资助计划(AF/281/97)提供。

参 考 文 献

1 Graham M L, *et al.* Lancet, 1999, 354: 9177
2 Mengers U, *et al.* Arch Toxicol, 1993, 67(5): 307
3 Stiborova M, *et al.* Exp Toxicol Pathol, 1999, 51(4-5): 421

4 曾美怡,等. 中药新药与临床药理, 1995, 6(2): 48
5 吴松寒. 江苏中医, 1964, (10): 12
6 洪用森,等. 浙江中医杂志, 1965, 8(12): 32
7 谢宗万. 中药通报, 1986, 11(5): 269
8 楼之岑,等. 常用中药材整理和质量研究. (北方编第3册). 北京: 中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社, 1996: 47
9 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典一部. 1995年版. 广州: 广东科技出版社, 1995: 26; 北京: 化学工业出版社, 1995: 124
10 日本公定书协会. 第十一改正日本药局方. 东京: 广川书店, 1986: 1412
11 郑占虎,等. 中药现代研究与应用(第一卷). 北京: 学苑出版社, 1997: 945
12 徐国钧,等. 中国药材学. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 709, 713, 714
13 张卫华. 中国药学杂志, 1989, 24(10): 594
14 马红梅,等. 中药新药与临床药理, 1999, 10(3): 156
15 周方钧,等. 中华肾脏病杂志, 1988, 4(4): 223
16 Cosyns J P, *et al.* Kidney Int., 1994, 45(6): 1680
17 cosyns J P, *et al.* Arch. Toxicol., 1998, 72(11): 738
18 李 锋,等. 中国中药杂志, 1999, 24(7): 692
19 刘金生,等. 江西中医药, 1984, (5): 313
20 刘金渊,等. 中国中药杂志, 1994, 19(11): 692
21 段新亚,等. 中华肾脏病杂志, 1992, 8(1): 53
22 Levi M, *et al.* Pharm World Sci, 1998, 20(1): 43

(1999-09-27收稿)

茶儿茶素的药效研究概况

天津医科大学药理教研室 (300070) 方 芳* 崔志清 韩永晶

摘 要 对近年来茶儿茶素在抗肿瘤、抗基因突变、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化等方面的药效及机制研究作一综述。发现茶儿茶素是一类有开发利用价值的药物。
关键词 茶儿茶素 抗肿瘤 抗动脉粥样硬化 抗菌消炎 自由基

饮茶在我国已有数千年历史,至今茶仍是一种风靡全球的保健饮料。自从1929年日本人首先从茶中提取分离出茶儿茶素以来,许多专家和学者对茶儿茶素进行了研究,特别是近年来应用现代科学技术,发现茶儿茶素具有抗肿瘤、抗基因突变、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化等多种生物学功能。笔者就其药效及机制研究作一综述。

1 结构和性质^[1]

茶儿茶素是茶叶多酚类物质的主要成分,约占多酚类的80%,属黄烷醇类。由于加工炮制方法不同,绿茶的化学组成成分与鲜茶相近似,而红茶、乌龙茶等的茶儿茶素含量有所下降。茶儿茶素基本结构是α-苯基苯并吡喃,其中又分为酯型和非酯型,

结构的主要区别在于羟基取代的数量和位置不同。主要有没食子酸没食子酰表儿茶素(EGCG)、没食子酰表儿茶素(EGC)、没食子酸表儿茶素(ECG)、表儿茶素(EC)、没食子酰儿茶素(GC)等。其中以EGCG为最重要成分,含量占黄烷醇的50%。

茶儿茶素结构中含有多个酚羟基,易溶于水,容易被氧化成醌类而提供H⁺,有显著的抗氧化作用,抗氧化能力为EGCG> ECG> EC。茶叶中抗氧化有效成分主要为茶多酚、Vit C和Vit E,其中占茶叶干物20%~30%的儿茶素清除自由基的作用最强,1 mol可清除2 mol自由基。阎玉森等研究证明茶儿茶素能与体内自由基结合,清除活性氧在体内与细胞色素P₄₅₀系统形成的羟自由基,尤其是抑制

* Address: Fang Fang, Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin