

关木通肾毒害及其防治

马红梅*, 张伯礼*

(天津中医学院, 天津 300193)

摘要: 关木通肾毒害及其防治研究为当前国内外中药安全性研究领域的热点问题, 通过对国内外报道的 34 例关木通肾毒害病例及其防治进行综述认为: 1) 历代木通品种及其药性毒性尚需本草学考证和生药学比较加以澄清; 2) 亟待确立关木通临床安全服用的原则和方法; 3) 关木通肾毒性的真正原因和确切机制有待揭示; 4) 关木通肾毒害的防治企盼良策。

关键词: 关木通; 肾毒害; 防治

中图分类号: R282.71; R996.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)04-0369-02

Nephropathy caused by *Aristolochia manshuriensis* and its prophylaxis

MA Hong-mei, ZHANG Bo-li

(Tianjin College of TCM, Tianjin 300193, China)

Key words: *Aristolochia manshuriensis* Kom.; nephropathy; prophylaxis

国内外对于关木通及其复方制剂肾毒害的报道已引起广泛关注。我国国内曾报道过因大量服用关木通导致急性肾衰甚至死亡的病例^[1-17], 国外如日本、英国等均有涉及关木通肾毒害的报道^[18-20]。特别值得注意的是: 1) 1997 年日本媒体报道的中国天津制造的当归四逆加吴茱萸生姜汤颗粒剂(代号 KM-38, 每 10.5 g 约含关木通 1 g)肾毒害事件^[19, 20]。关木通作为该复方中的非君药成分, 且在中国药典^[21]规定的常用剂量(< 6 g)下使用, 以前未见肾毒害报道。2) 关木通肾毒害事件并非偶然, 此前国际上屡见所谓中草药肾病(Chinese Herb Nephropathy, CHN)的报道^[22-28], 使中药安全性问题倍受注目。3) 关木通临床应用广泛, 内外妇儿概莫能外, 成方汤剂多有伍用, 其肾毒性一经发现, 则临床各科应用必待重修准绳。因此, 关木通肾毒害及其防治研究已迫在眉睫, 其研究结果将有助于揭示中药安全性问题的本质, 指导临床安全使用中药, 对中药产业开发及中医药现代化和走向世界有重大意义。现就国内外关木通肾毒害及其防治两方面综述如下。

1 国内外对关木通肾毒害报道概况

国内外已报道的关木通肾毒害病例, 我们共检索到 34 例, 其中国内 21 例, 分别来自江苏、浙江、河南、河北、广东、广西、辽宁、陕西及山东等省, 男性 14 例, 女性 7 例, 年龄 22~65 岁, 服药原因包括通乳、腰腿疼、关节炎、头痛、头晕、失眠、乙肝和浮肿等, 服药时间 1~28 d, 剂量 15~400 g/d, 开始用药到出现症状的时间 0.5~28 d。临床表现的特点是: 初期上腹不适、恶心呕吐、食欲不振、胸闷腹痛、作泻; 继则颜面及全身浮肿, 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; 严重可见神昏、头痛、嗜睡、心慌气急。

生化检查出现再障贫血、血尿素氮升高、二氧化碳结合力降低、高血钾, 尿中出现蛋白、红细胞等, 最终导致肾衰。尸检病理特征为中毒型坏死性肾病。诊断为急性肾衰、尿毒症。21 例中 10 例死亡, 9 例肾功能未恢复, 仅 2 例病情稳定, 肾功能也一度恢复正常, 共 9 例作透析。国内上述病例报道中都普遍提到木通超量服用、品种混杂及其中毒机制不清等问题, 强调临床慎用。国外 13 例来自日本和英国, 男性 1 例, 女性 12 例, 年龄 23~67 岁, 服药原因包括手足、四肢、腰腹、头部等逆冷疼痛、皮肤湿疹等, 服药时间 66~2 190 d, 服药剂量 1 g/d, 开始用药到出现症状的时间 10~2 190 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、体重减轻、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 -微球蛋白及 *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。13 例中, 3 例停药后病情逐步改善; 10 例停药后肾功能未恢复或继续恶化, 发展为肾功能障碍及慢性肾功能不全, 其中 5 例做透析, 2 例做肾移植。上述患者既往还对症兼服过桂枝茯苓丸、桃核承气汤、人参汤、柴胡桂枝干姜汤、温经汤、大建中汤、人参养荣汤、加味逍遥散、通导散、大黄甘草汤、润肠汤、半夏泻心汤、参苏饮、桔梗石膏汤、竹茹温胆汤、半夏厚朴汤、四物汤、当归芍药散、苓桂术甘汤、猪苓汤、五积散、大黄末和三黄锭(及西药)等。针对上述情况, 国外学者指出: 临床应用关木通复方等中药时, 必须密切观察其不良反应的早期

* 收稿日期: 2000-09-04; 修回日期: 2000-11-15

基金项目: 天津市青年科学基金资助项目 No. 973707311

* Tel: (022) 27386453 E-mail: tjzygcys@public.tpt.tj.cn

征象,同时始终注意患者的肝肾功能状态,避免重复用药、过量用药及中西药间的不合理配伍。

比较国内外两组病例发现:二者年龄相近($P > 0.05$),男女比例分别为国内 14:7,国外 1:12。国内组病例服药剂量大而服药时间短,其肾毒性反应发作急骤,呈现急性中毒病程;国外组病例服药剂量小而服药时间长,其肾毒性反应发作迟缓,呈现慢性中毒病程。因此二者在临床表现、生化指标、病理特征、诊断及预后诸方面都有所不同,各有侧重,国内组病肾毒害程度较重。提示:两组病例的肾毒性机制可能亦不同。

2 国内外对关木通肾毒害防治概况

国内外对关木通中毒病例的治疗结果显示:国内因超量服用中毒的 21 例经支持、利尿、脱水、强心、纠正酸中毒、肾囊封闭、改善肾功能、抗感染、透析和中药等疗法救治,10 例死亡,9 例肾功能未恢复。但值得注意的是有 1 例停用透析后连服中药六味地黄丸加减使病情稳定,肾功能也一度恢复正常;国外因长期服用中毒的 13 例经停药、透析疗法救治,10 例停药后肾功能未恢复或继续恶化,发展为肾功能障碍及慢性肾功能不全,3 例停药后,未经透析病情逐步改善。

另有国内其他文献针对关木通肾毒害防治提出以下 4 点意见:1)严格控制用量。木通用量一般为每次 3~6 g,每天 1 次,水煎服。孕妇、产后、体弱、年老以及既往有肾病史者,必须慎用。2)木通中毒之病变进展缓慢,往往迁延 1 个月左右,肾功能衰竭的临床表现始见严重。因此对木通中毒的抢救不能忽视其早期治疗。3)若见尿少、甚至尿闭、舌苔白润者,此为肾气虚,治宜补气利水、交通心肾,可用生黄芪 45 g、肉桂(焗) 6 g、黄柏 10 g,水煎,蜜糖 60 g,调匀温服。4)若见腹胀欲呕、便溏尿少、苔白厚腻、脉象迟紧、血非蛋白氮偏高者,此为寒积内结、浊阴上逆之证,治宜温散寒凝而开闭结、通下二便以消秽浊,可用熟附子 15 g、大黄 10 g、干姜 15 g、厚朴 15 g,久煎温服^[20]。

总之,目前国内外防治关木通中毒的原则性共识是:临床慎用,严格控制用药剂量和用药时间,避免超量或长期服用;发现中毒,立即停药,并应尽可能早期发现,早期治疗。但这些认识还不能解决关木通肾毒害的有效防治问题,从上述国内外关木通中毒的救治结果看:大多无效,预后不良;只有 1 例报道用中药救治,使病情稳定,肾功能也一度恢复正常。提示:辩证选择有效中药,前瞻性地防治关木通中毒,可能是一条有前途的思路。我们已率先提出用炮附子防治关木通中毒的思路,并进行了初步研究工作。

综上所述,我们认为目前存在的主要问题是:1)历代木通品种及其药性毒性尚需本草学考证和生药学比较加以澄清;2)关木通临床安全服用的原则和方法亟待确立;3)关木通肾毒性的真正原因和确切机制有待揭示;4)关木通肾毒害的防治企盼良策。

参考文献:

- [1] 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告[J]. 江苏中医, 1964, (10): 12-13.
- [2] 洪用森, 黄元林, 王永钧. 应用大剂量木通能使肾功能衰竭致死亡[J]. 浙江中医杂志, 1965, (12): 32.
- [3] 侯明斋, 胡增志, 蔡庆堂, 等. 急性木通中毒致死 1 例报告[J]. 新医学, 1976, 7(11): 535.
- [4] 韦踏清. 木通致急性肾功能衰竭一例报告[J]. 广西中医药, 1981, (1): 32-33.
- [5] 纪民育, 李富铤. 木通所致急性肾功能衰竭一例报告[J]. 河北中医, 1982, (2): 48.
- [6] 潘振邦. 木通所致急性肾功能衰竭一例报告[J]. 第一军医大学学报, 1984, 3: 215.
- [7] 刘金生, 李金田. 中药中毒 2 例报告[J]. 江西中医药, 1984, 5: 57.
- [8] 张俊文, 张玉五. 中药中毒 20 例报告[J]. 西安医科大学学报, 1986, 7(2): 176-179.
- [9] 周方钧, 吕惠文, 聂长丰. 木通中毒致急性肾功能衰竭(附 2 例报告及动物实验结果)[J]. 中华肾脏病杂志, 1988, 4(4): 223-224.
- [10] 段新亚, 李光荫, 宋开梅. 木通中毒致肾功能损害一例[J]. 中华肾脏病杂志 1992, 8(1): 53.
- [11] 刘金渊, 曾汉基. 大量服用关木通致急性肾功能衰竭死亡 1 例[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(11): 692.
- [12] 秦维康, 常连胜, 袁启峰. 木通中毒致急性肾功能衰竭死亡 1 例[J]. 新乡医学院学报, 1995, 12(1): 97.
- [13] 李青. 木通中毒 1 例报告[J]. 中医杂志, 1997, 38(7): 421.
- [14] 叶志斌, 崔若蓝. 服木通煎液引起肾脏损害 1 例[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 570-571.
- [15] 周志鹏, 张妙杰, 缪汉兴. 大剂量木通致急性肾功能衰竭抢救成功一例[J]. 医师进修杂志, 1997, 20(10): 543.
- [16] 常政红, 侯淑惠. 木通过量引起急性肾功能损害一例报告[J]. 新中医, 1999, 31(4): 7.
- [17] 潘肇荣, 陈志伟, 赵轶雯, 等. 中草药引起肾损伤 54 例临床观察[J]. 中医杂志, 1999, 40(8): 487-489.
- [18] Lord G M, Tagore R, Cook T, *et al.* Nephropathy caused by Chinese herb in the UK[J]. Lancet, 1999, 354(9177): 481-482.
- [19] 田中敬雄, 新开五月, 糟野健司, はか, 关西地方における Chinese herbs nephropathy の 多発状況について[J]. 日本肾脏学会志[日], 1997, 39(4): 438-440.
- [20] 马红梅, 张伯礼. 当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通肾毒性报告概况[J]. 中草药, 1999, 30(1): 76, 附 2.
- [21] 中国药典 1995 一部[S]. 1995.
- [22] Izumotani T, Ishimura E, Tsumura K, *et al.* An adult case of Fanconi syndrome due to a mixture of Chinese crude drugs[J]. Nephron, 1993, 65: 137-140.
- [23] Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C, *et al.* Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs[J]. Lancet, 1993, 341: 387-391.
- [24] Cosyns J P, Jadoul M, Squifflet J P, *et al.* Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy[J]. Kidney Int, 1994, 45: 1680-1688.
- [25] Vanherweghem J L, Tielemans C, Simon J, *et al.* Chinese herbs nephropathy and renal pelvic carcinoma[J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10: 270-273.
- [26] Wu M S, Hong J J, Lin J L, *et al.* Multiple tubular dysfunction induced by mixed Chinese herbal medicines containing cadmium[J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11: 867-870.
- [27] Violon C. Belgian (Chinese herb) nephropathy: why[J]. J Pharm Belg, 1997, 52(1): 7-27.
- [28] Vanherweghem J L. Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy)[J]. J Altern Complement Med, 1998, 4(1): 9-13.
- [29] 高汉森. 中药毒性防治. 广州: 广东科技出版社, 1986.