

· 综述 ·

马兜铃酸所致中草药肾病的医学和药学进展及其引发的思索

张子伯¹, 蒋文跃², 蔡少青¹

(1. 北京大学药学院, 北京 100083 2. 北京大学 中医药现代研究中心, 北京 100083)

摘要: 通过对引起西方社会广泛关注的中草药肾病的病理学研究、分子作用机制、植物学和生药学研究各方面文献的归纳总结, 分析了马兜铃酸所致中草药肾病的临床病理, 深入地探讨了西方社会误用含马兜铃酸的中药材而造成的肾病的原因。并进一步指出了应如何解决当前发生的此类现象以及我国中医药事业发展所面临的几个问题。

关键词: 中草药肾病; 马兜铃酸; 肾毒性; 马兜铃; 关木通; 广防己

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)02-0185-04

Clinical and pharmaceutical development and its thought of Chinese herbal nephropathy induced by aristolochic acid

ZHANG Zi-bo¹, JIANG Wen-yue², CAI Shao-qing¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China;

2. Modern Research Center for TCM, Peking University, Beijing 100083, China)

Key words Chinese herbal nephropathy (CHN); aristolochic acid; renal toxicity; *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc.; *Aristolochia manshuriensis* Kom.; *Aristolochia fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chow et S. M. Hwang

1999年, 英国药物安全委员会(CSM)建议应立即禁止使用含有马兜铃的中草药, 同时英国医药管理局(MCA)也提付了一项关于禁止可能含有马兜铃的中草药在英国进口、销售和供应的禁令并进行表决, 其结果是自1999年7月至10月对马兜铃在全英范围内进行暂时性禁用。然而不久, MCA就将其延续为对含马兜铃的中草药产品实行无限期禁用^[1]。本文追踪了二十多年来尤其是最近两三年的相关文献, 客观地介绍了马兜铃酸(aristolochic acid, AA)致中草药肾病的临床病例和基础研究、生药学和植物学研究结果。笔者通过“中草药肾病”(Chinese Herbal Nephropathy, CHN)事件对影响中医药事业发展的一些问题所引发的思索提出了几点意见。

1 CHN的临床病例和基础研究

1.1 临床研究

1.1.1 据报道在此次CHN事件中影响最大的两个病例是一名49岁英国妇女因治疗湿疹服用中草药制剂两年后, 开始出现头痛和高血压等不良反应。采用硝苯地平治疗, 效果不明显, 肾功能检查表明肌酐含量达到 $662\mu\text{mol/L}$, 尿素水平达到 35.7mmol/L , 病人很快发展成为晚期肾功能衰竭, 3年后实施肾脏移植手术。另一名57岁英国妇女服用中草药治疗急性湿疹6年后, 出现了持续6个月的厌食、失眠、恶心和体重减轻等症状。经诊断为肾功能衰竭晚期, 肌酐水平高达 $841\mu\text{mol/L}$, 尿素水平也达 20.6mmol/L , 病人只能靠透

析维持, 以等待合适的肾源进行肾脏移植^[2]。

1.1.2 其实早在20世纪80年代初, 马兜铃的毒副作用就引起了欧洲各国的高度重视。1981年, 前联邦德国卫生署禁止销售含有马兜铃酸的专利药品和含马兜铃科植物的中药制剂^[3]。在20年内, 欧洲各国相继报道了数百例所谓的“中草药肾病”: 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^[4]。

1.1.3 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10.5g约含关木通1g)肾毒害事件。关木通作为该复方中的非君药成分, 且在《中华人民共和国药典》(简称药典)规定的常用剂量($<6\text{g}$)下使用^[5]。

1.1.4 国内曾报道21例此类事件, 分别是江苏、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1~28d, 剂量15~400g/d, 开始用药到出现症状的时间为0.5~28d。临床表现的特点: 初期上腹不适、恶心呕吐、食欲不振、胸闷腹痛、泄泻; 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^[6]。

1.2 病理学研究: 化验检查主要出现贫血、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β₂微球蛋白及N-乙酰β-氨基葡萄糖苷酶增高。肾功能异常主要是肌酐上升,尿素氮异常,最终发展为肾功能衰竭。上述病历的活组织检查表明,CHN的共性主要是在肾皮质部出现近端肾小管萎缩并伴有间质纤维化,血管小球丛落萎陷并伴有毛细管壁皱纹,同时还存在中等单核细胞炎性浸润物。小叶间动脉中等内膜肥厚及非典型性肾乳头瘤和过渡性单核细胞癌,并可能出现严重的肾盂输尿管纤维化^[2]。

数年前曾有研究者指出,中草药所致的肾病与巴尔干地方性肾病可能系同一病因,即服用含马兜铃酸的中草药减肥方剂,甚至还有许多调查者试图用病理学的证据来揭示具有致突变和肾毒性的马兜铃酸就是引起巴尔干地方性肾病的元凶^[7]。

1.3 分子机制:马兜铃酸又名木通甲素, aristolochine 商品名为 Tardolyt, CA命名 phenantro [3, 4-d]-1, 3-dioxole-5-carboxylic acid, 8-methoxy-6-nitro-, 分子式 C₁₇H₁₁NO₇, 相对分子质量 341.29,其植物来源为马兜铃、大叶马兜铃、东北马兜铃、木香马兜铃、朱砂莲等^[8]。

马兜铃内酰胺是AA主要生物代谢产物,并可从人类和动物的粪便和尿液中查出,它可以进一步被细胞色素P₄₅₀和过氧化酶两个系统激活从而形成DNA加合物,用³²P标记了的分析鉴定表明DNA加合物的生成恰恰是上述两个激活系统中马兜铃内酰胺的作用。带有离子交换薄层色谱和反相高效液相色谱的联合系统利用参考物验证了加合物的生成。马兜铃内酰胺被过氧化酶激活可产生多种加合物,其中被观测到的两种主要加合物为7-(deoxyguanosin-N(2)-γ-1)-aristolactam I (dG-AAI)和7-(deoxyadnosin-N(6)-γ-1)-aristolactam I (dA-AAI),它们形成于过氧化酶介导的单

电子氧化反应;而马兜铃内酰胺被P₄₅₀激活产生一主要化合物和其他4种次要加合物。除了此种主要化合物在CHN患者的输尿管中发现,另一次要加合物也被发现,而且它们的色谱学性质极其相近。这些结论揭示了CHN潜在的致癌作用和致突变作用可能来源于马兜铃酸的代谢产物马兜铃内酰胺^[9]。

1.4 方剂与AA 王峰等报道^[10],药典2000年版一部^[11]收载9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、排石颗粒和跌打丸等。患者若长期服用这些含有AA的药品很可能造成AA沉积,引起肾衰竭的不良反应。有学者建议对这9个成药重新进行安全评价,以确保用药安全,并将9个成药中的关木通以木通科的木通代替。

2 有关CHN的植物学和生药学研究

2.1 西方国家针对所谓CHN禁用的主要中草药和植物包括:粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore, 木通 *Akebia quinata* (Thunb.) Decne., 三叶木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz, 小木通 *Clematis armandii* Franch., 绣球藤 *Clematis montana* Buch.-Ham. et DC., 木防己属的毛木防己 *Cocculus orbiculatus* (L.) DC. var. *mollis* (Hook. f. et Thoms.) Hara, *Cocculus thunbergii*, 日本木防己 *Cocculus trilobus* (Thunb.) DC. 以及中草药名为“木通”和“防己”者^[1]。其实,上述的木通、三叶木通、小木通均不含AA,只因关木通含AA且名中亦有“木通”二字而被牵连;粉防己及木防己属的植物也均不含AA,只因防己含AA且名中亦有“防己”二字也被牵连。实际上,除了马兜铃属植物或来源于马兜铃属的中草药含有AA,其他遭禁的中草药均属无辜^[12] (表1)。

表 1 “关木通”、“马兜铃”相关的生药名及植物种属的对应关系
Table 1 Corresponding relationship of crude herb names and plant species related
A. *manshuriensis* and A. *debilis*

生药名	正品来源植物	市售替代品或伪品	备 注
马兜铃	马兜铃 <i>Aristolochina debilis</i> 的果实	野百合 <i>Lilium duchartrei</i> , 卷丹 <i>L. concolor</i> 麝香百合 <i>L. longiflorum</i> 的果实	本品果实名“马兜铃”,根名“青木香”,茎叶名“天仙藤”,均含马兜铃酸
马兜铃属	北马兜铃 <i>A. contorta</i> 的果实	马兜铃属 耳叶马兜铃 <i>A. tagala</i> 的根	含马兜铃酸及马兜铃内酰胺
广防己	广防己 <i>A. fangchi</i> 的根		亦称东北马兜铃
关木通	木通马兜铃 <i>A. manshuriensis</i> 的干燥藤茎		
	小木通 <i>Clematis armandii</i> 的干燥茎	粗齿铁线莲 <i>C. argentea</i> 的茎	此外在不同地区以“小木通”、“山木通”、“土木通”等名称供药用的,亦为铁线莲属多种植物的茎
川木通 铁线莲属	绣球藤 <i>C. montana</i> 的干燥茎	铁线莲属 钝齿铁线莲 <i>C. obtusidentata</i> 的茎	
		马兜铃属 异叶马兜铃 <i>A. heterophylla</i> 的根	名“汉中防己”
粉防己 千金藤属	粉防己 <i>Stephania tetrandra</i> 的干燥根	称钩风属 称钩风 <i>Diploclisia affinis</i> 的根和老茎	在湖南等地,名“湘防己”
		木防己科 木防己 <i>Cocculus trilobus</i> 的根	河南、陕西、江西等地

现在,我国药典^[11]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或绣球藤的干燥藤茎。而日本药局方^[13]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马兜铃属、毛茛科铁线莲属和木通科 *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

铃或称宝兴马兜铃 *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^[14]。

2.2 西方学者也对造成CHN的生药材进行了鉴定工作。比利时学者对当地自1990年6月到1992年8月进口的12份名为“防己”的中草药粉末进行了光谱学鉴定(见表2)^[15]。

下述12份检测品中,除第2份可能为粉防己(含有防己碱,不含马兜铃酸)外,其他均含马兜铃酸,即可能混入广防

己(含有马兜铃酸,不含防己碱),第 12份可能为粉防己和广防己的混合物。由此推测,CHN可能是由混入粉防己的马兜铃属中草药造成的。

表 2 1990年 6月至 1992年 8月比利时进口的 12份“防己”的光谱学鉴定结果

Table 2 Results of spectral determination of *Radix Stephaniae Tetrandrae* from Jun. 1990 to Aug. 1992 to Belgium

编号	防己碱	AA
1	-	+
2	+	-
3	-	+
4	-	+
4	-	+
5	-	+
6	-	+
7	-	+
8	-	+
9	-	+
10	-	+
11	-	+
12	+	+

2.3 综合了上面的信息,我们对于整个 CHN事件的来龙去脉有了如下大致的了解:西方国家在进口生药材粉防己时,误将名称相近的广防己混于其中,而马兜铃属的广防己含有 AA,这样就引起了西方社会所谓的“灾难”。然而,西方的学者们仍然没有意识到这一点。他们又因马兜铃属的木通马兜铃含有 AA,而禁止了所有带有“木通”二字的中草药,如来源于铁线莲属植物小木通和绣球藤的生药材川木通。在遭禁的名单中只有马兜铃属的 4种植物确含 AA

3 CHN带来的一些思考

3.1 中草药曾一向被人们认为毒副作用反应很小,使用安全,而此次在欧洲及其他一些国家发生的“CHN事件”警示了人们其可能潜在的毒性使用和致癌作用。其实任何一种药物都有其规定的安全剂量范围,在过量使用的情况下均会表现出其特定的器官毒性(如肾毒性、肝毒性或骨髓抑制或生殖抑制作用等)。中国传统医学对中药的毒性早有记载,早在上古时就有“神农尝百草,一日遇七十毒”的记述。历代医书、药典对中草药毒性都有明确和详细的记载。如《神农本草经》序中记载:药有酸咸甘苦辛五味,又有寒热温凉四气,及有毒无毒。而近年来,随着中国传统医学逐渐为西方社会特别是大众所接受,中草药及其方剂也一步步走进了西方家庭,由此开始对中草药的毒副作用的报道也就从未间断过。1977年,美国 FDA宣布停止使用碎杏仁制成的 VBI (laetile),因为其主要成分苦杏仁苷水解时产生氰化氢,口服会导致中毒和死亡。1979年,新加坡政府禁止进口和销售含有小檗碱的制剂,并报道其与葡萄糖-6磷酸脱氢酶水平低下的婴儿黄疸和贫血有关。1980年,一种由传统草药当归、川芎、丹参、五灵脂、红花制成的胶囊,由于与先天畸形有关,在印度尼西亚停止销售。1992年,德国联邦卫生属取消了所有欧茜草制剂,包括蒽醌及其衍生物,并宣布后者可能在有溃疡的胃部、肠粘

膜和肝脏诱导肿瘤的形成^[3]。

3.2 由于中草药使用的历史悠久及其使用地区的广泛性,长期以来,中草药名、植物名存在着混乱现象,出现了许多同名异物、同物异名的情况。如红豆为赤小豆和相思子的共同别名;槐豆既指望江南子,又指槐角;大黄和蟋蟀可通称将军;苦参实与鸦胆子皆为苦参子;苦草则为穿心莲和益母草之别称;七叶一枝花和拳参皆可称草河车等。此外,还存在着某种生药材除其正品外,在个别地区还存在其他替代品的情况,就以涉及 CHN的几种生物为例:马兜铃正品为马兜铃属植物北马兜铃和马兜铃的果实,但在四川、云南、贵州、湖南、江西等部分地区用百合属植物野百合、卷丹、麝香百合的果实作为马兜铃的替代品;又如防己,古来防己来源并非一种,《唐本草》中尚载有木防己,《药性论》中记有汉防己,陈藏器谓:“治风用木防己,治水用汉防己”。商品防己亦有多种来源(表 1),有的地区采用马兜铃科植物异叶马兜铃 *A. heterophylla* Hemsl.的根入药,名“汉中防己”,可能恰恰就是此种生药材的混入才导致了如此之多的所谓 CHN的发生,才使得原本“清白”的粉防己惨遭封杀。中药材品种复杂,并且讲究道地性。这又是西方很不明白的生药学内容,在此次事件中,外国人甚至外国学者就是很难分清川木通和关木通、粉防己和汉防己,于是统统将它们列入禁用名单。

4 结语

在目前中国成功进入 WTO的大背景下,如何能够使中国传统医学和中草药真正地走向世界,带动中医药进入国际医药市场,成功地参与到世界医药市场的良性竞争中去,是中国的全体医药卫生工作者们应该认真思考的问题。综上观点,透过此次 CHN事件,笔者认为:首先,如何更为广泛准确地传播中医学思想,使得更多的西方医药工作者真正了解和逐渐领悟中国传统医学的精髓和要旨,加入到中西医结合的研究中来,这必将引发一场现代药物的绿色革命。其次,为使中国传统医药与世界接轨,应逐步建立起保留传统中医药特色的开发评估体系。中药材不是化学单体,其安全性和技术标准决不能按西药模式照搬,要依据中医理论,可适当参考西药的方法,建立一套为全世界认可的科学方法。再次,我们应认真考虑中草药的名称问题,如何使其统一化、标准化、规范化,以保证中草药质量体系认证的顺利实施。最后,我们同意并支持胡世林等学者提出的用马兜铃酸肾病代替 CHN的建议,因为并不是所有中草药都会引起肾功能衰竭,CHN的名称极有可能给中医药的发展带来诸多的不利影响^[16]。

致谢:感谢北京医院高鸿先生的日文翻译工作,以及北京大学医学部李玉莲老师、陈斌斌老师、王燕同学、潘鹤龄同学、徐昆同学等的大力支持。

References

[1] UK MCA to ban certain herbals [J]. *Scrip*, 2000, 2509(1): 4.
[2] Lord G M, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK [J]. *Lancet*. 1999, 354: 481-482.
[3] Wang Z W. The toxicity and adverse reaction of natural medicine [J]. *Foreign Med Sci-Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 1996, 18(5): 18-19.
[4] Van Ypersele de Strihou C, Vanherweghem J L. The tragic

paradigm of Chinese herb nephropathy [J]. *Nephrol Dialysis Transplant*, 1995, 10: 157-160.

[5] Tanakake Y, Shinke G, So yake I, *et al*. The presentation of Chinese herb nephropathy in the Kensei of the Japan [J]. *J Jpn Kidney Assoc*, 1997, 39(4): 438-440.

[6] Ma H M, Zhang B L. Nephropathy caused by *Aristolochia manshuriensis* and its prophylaxis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(4): 369.

[7] 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.

[8] Information Center of Chinese Herbal Medicine, State Pharmaceutical Administration of China. *Handbook of Active Components in Phytomedicine* (植物药有效成分手册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986.

[9] Stiborova M, Frei E, Breuer A, *et al*. Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herb nephropathy [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1999, 51(4-5): 421-427.

[10] Wang F, Ma S C, Bi P X. The deliberation on Mutong's adverse reaction and clinic application [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(5): 396.

[11] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000 ed, Vol I.

[12] Ren R A. *The Identification of Chinese Herb* (中药鉴定学) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 1986.

[13] Japanese of Association Law Books. *The Japanese Pharmacopoeia* (日本药局方) [M]. 11th ed. Tokyo: Hrogawa Bookshop, 1986.

[14] Lou Z C, Qiu B. *Systematization and Quality Research of Common Chinese Medicinal Materials* (常用中药材整理和质量研究) (Northern Edition, 3rd) [M]. Beijing: CUMC& Beijing University Medical Science United Publishing House, 1996.

[15] Vanhaelen M, Vanhaelen Fastre R, But P, *et al*. Identification of aristolochic acid in Chinese herb [J]. *Lancet*, 1994, 343: 174.

[16] Hu S L, Xu Y L. Focus on internationalization of Chinese herb from the aristolochic acid incidents [J]. *World Sci Tech-Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术——中药现代化), 2001, 3(2): 5-8.

中药透皮吸收促进剂的研究与发展

方晓阳, 叶青

(中国科学技术大学 科技史与科技考古系, 安徽 合肥 230026)

摘要: 中药以其自身独特的优势倍受药学界的关注, 中药透皮吸收促进剂已成为经皮给药研究的热点之一。研究较多的中药透皮吸收促进剂有薄荷醇、冰片、精油类等多种中药提取物, 应用中可单独作用, 也可与化学透皮吸收促进剂联合使用。对中药促透机制的研究也是当前药学界的热点之一。在概述这些研究成果的基础上, 就中药透皮吸收促进剂的开发提出一些思路。

关键词: 中药; 透皮吸收促进剂; 联合应用; 促透机制

中图分类号: R283 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)02-0188-05

Research and development of penetration enhancer of Chinese materia medica

FANG Xiao-yang, YE Qing

(Department of Scientific History and Archeometry, University of Science & Technology of China, Hefei 230026, China)

Key words Chinese materia medica; penetration enhancer; combined application; mechanism of enhancing percutaneous absorption

经皮给药系统 (transdermal delivery systems, TDS) 是指经皮肤给药而起全身治疗作用的控释制剂。TDS 是一种极有前途的剂型, 其研究已成为第 3 代药物制剂开发研究的中心内容之一。但是, 由于皮肤的屏障作用, 以及药物本身的理化性质等原因, 很多药物穿过皮肤的通透率很低, 经皮到达体内的药物很难达到有效的治疗浓度。透皮吸收促进剂 (penetration enhancers, PE) 的应用, 为 TDS 的研究与应用带来了契机。PE 已成为增加药物透皮吸收的首选方法, 是许

多药物 TDS 研究中的重要环节。近年来, 化学 PE 的应用和透皮机制研究已经比较成熟, 中药 PE 的研究也在研究者的努力下, 以其具有时滞短、效果好、副作用小等优点, 显示出广阔的发展前景。

1 中药 PE 的应用近况

中药 PE 的研究起步较早, 1989 年 Williams 等^[1]发现植物油具有透皮吸收促进作用。其后, 使用植物挥发油 (包括萜类及芳香族化合物等) 作为 PE 的研究日益引起人们的重

②收稿日期: 2002-06-17
基金项目: 中国科学技术大学高水平大学建设项目基金 (ky2612)
作者简介: 方晓阳 (1956-), 男, 安徽人, 中国科学技术大学科技史与科技考古系副教授, 博士, 主要从事生物医学研究。与合作者共同建成以《中华本草》为蓝本的中药数据库, 以《中药大辞典》为蓝本的 TF 型中药数据库, 发表论 10 余篇。Tel: 0551-3666757