

马兜铃酸毒性的研究新进展

崔晓红¹, 张兰桐², 杨秀岭^{1*}

(1. 河北医科大学附属第二医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学药学院, 河北 石家庄 050017)

随着中药现代化、国际化的进程, 世界上使用中药的人数也在迅速增加。多年来, “中药很少有副作用”的片面认识使人们对中草药的毒性缺乏足够的重视。自从 FDA 公布了含有马兜铃酸(aristolochinic acid, 以下简称 AA)的中草药引起的肾脏毒性的通告以来^[1], 国内外中医药界对此产生广泛关注。本文综述了最近几年来临床使用的含有 AA 的几种常用中草药所引起的毒性病例、临床表现及毒性机制, 以供广大临床医师和药师参考。

1 含有 AA 的主要中药材与中药制剂

1.1 中药材: AA 是马兜铃属(*Aristolochia* L.)植物的主要成分, 全世界约有 200 种(也有文献报道约有 600 种^[1]), 我国约有 40 余种。据文献报道, 含有马兜铃酸的中药材可分为两类(即 A, B 类), A 类源自马兜铃科植物, 以往的研究肯定其含有马兜铃酸成分, 且马兜铃酸成分为其主要活性成分; B 类植物是因中药药名相似而掺杂有相应的 A 类植物。在我国常用的中药材有: 马兜铃、青木香、天仙藤、广防己、粉防己、关木通、寻骨风以及朱砂莲等。

1.2 中药制剂: 含有 AA 属植物的中药制剂主要有龙胆泻肝丸、大黄清胃丸、分清五淋丸、妇科分清丸、小儿金丹丸、跌打丸、安阳精制膏等^[2]。此外还有八正丸、纯阳正气丸、当归四逆丸、冠心苏合丸、辛萸丸、排石冲剂、十香返生丸、济生桔核丸等。这些复方制剂临床广泛使用, 经常被用于利尿、清热、行气、祛湿、减肥等。

2 AA 的肾毒性研究

1993 年, 比利时等国学者报道了含有 AA 的中草药致慢性肾功能衰竭的病例, 对其临床表现作了分析, 称这种慢性肾脏损害为“中草药肾病(Chinese herb nephropathy, CHN)”, 并认为 CHN 的主要病理改变是“快速进展性肾间质纤维化”^[3]。而我国学者则认为 CHN 应称之为马兜铃酸肾病(aristolochinic acid nephropathy, AAN)较为合适^[4]。在 AAN 中以关木通引起的肾损害报道较多, 此外, 还有关于朱砂莲引起肾损害的报道。

2.1 关木通肾损害临床表现: 马红梅等^[5]报道了 34 例关木通肾损害的病例, 其中国内 21 例, 其临床表现特点是: 初期上腹不适、恶心呕吐、胸闷腹痛、腹泻; 继则颜面及全身浮肿, 尿少或无尿, 双肾区有叩击痛; 严重可见神昏、嗜睡。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。国外 13 例来自日本和英国的患者也得到了类似的结论。李锋也报道

了关木通中毒症状: 剂量在 60~100 g 时, 主要表现为头昏、呕吐、腰痛、全身乏困等症状, 多在服药后 4~24 h 出现; 病情逐渐发展, 出现水肿、无尿等急性肾功能衰竭症状; 剂量在 120~200 g 时, 以上症状在服药 1 h 即出现, 急性肾功能衰竭发生较早, 病情发展快且恢复缓慢。在患者肝或肾功能不全的情况下, 用量仅 25 g, 即可发生急性肾功能衰竭且未能恢复。尹广^[6]在分析了 3 例由关木通导致肾损害的病例中认为: 临床上早期肾损害主要表现为非少尿性急性肾衰, 而后期则仅剩血清肌酐值升高, 而泌尿系症状的出现则与木通剂量有关。对于新生儿来说, 木通中毒导致的肾脏损害更为严重。王丹华等^[7]考察了 3 例新生儿木通中毒的肾脏损害情况, 认为此类患者的 Scr, BUN 持续升高, 肾小管酸中毒、低渗尿、肾性糖尿、低分子蛋白尿, B 超显示双肾对称性肿大。虽然 BUN, Scr 均在 4~5 周恢复正常, 但代谢性酸中毒恢复缓慢, 糖尿、蛋白尿、氨基酸尿逐渐加重, 发展为继发性范可尼综合征。

2.2 朱砂莲肾损害临床表现: 周莺^[8]报道一患者服用四川朱砂莲约 25 g, 1.5 h 后即感上腹剧痛, 伴恶心呕吐数十次, 继而浮肿、尿少(约 500 mL/d), 3 d 后, B 超且经皮下活检显示: 轻度系膜增生性肾小球肾炎伴严重肾小管间质炎。李瑞珍^[9]则报道了一例男性患者, 服用朱砂莲 30 g, 服 2 次后出现腹胀明显加重, 伴暖气、返酸、恶心呕吐, 双眼睑及面部明显浮肿。

2.3 肾毒性的机制研究: AA 引起肾脏损害的特点是广泛的肾间质纤维化形成。文晓彦等^[10]在最近研究中表明, 一定浓度 AAI 刺激后, HHC 细胞表达 α -SMA 明显增强, 说明 AAI 可以诱导 HKG 转化为肌成细胞 MyoF, 这一现象很可能是肾脏固有细胞减少, 进而出现肾间质纤维化从而导致 AAN 的重要原因之一。提示 AAI 引起的 TEMT 很可能是人类肾小管上皮细胞损伤及间质纤维化发生、发展的又一途径, 也可能是 AAN 发生的重要机制之一。此外, 动物实验也证实, AA 可以导致肾小管上皮细胞凋亡或坏死, 进而导致间质纤维化及间质瘢痕形成。Mengs 等^[11]报道, 分别 ig 给雌性 Wistar 小鼠以 10, 50 或 100 mg/kg 的不同剂量的 AA, 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。Nouwen 等报道分别给予大鼠 AA 10, 15, 20 mg/(kg·d), ig 3 个月后, 发现大鼠肾小管上皮细胞凋亡及近端小管萎缩。薄玉红等报道给予大鼠马兜铃煎剂 30 mg/(kg·d) ig 4, 8 周后, 发生非坏死性急性肾小管损伤及细胞凋

* 收稿日期: 2002-01-25

作者简介: 崔晓红(1965—), 女, 副主任药师, 硕士学位, 研究方向为药物分析学及临床药理学。 Tel: (0311) 7046901 转 6222

亡。马红梅等给予昆明种小鼠成人剂量 20 倍的关木通煎剂,每日 ig 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,肾间质有出血、瘀血、水肿现象。裘奇等首次在国内建立了中药木通所致大鼠急性肾损伤的动物模型。他们认为,关木通所致大鼠肾小管功能障碍的表现有:髓袢功能障碍,尿渗量在整个实验过程中表现为逐渐降低的趋势,提示尿液浓缩功能减退;近曲小管功能障碍,尿 NAG 酶增高(是肾脏近曲小管上皮细胞损伤的早期特性之一)。主要病变集中在皮髓交界区,该处对肾中毒引起的缺血、缺氧的变化最为敏感。肾中毒与肾缺血相互作用,更加重了这一区域的损伤,因而病变受累也最为显著。另外,髓袢升支粗段受损后,势必影响 NaCl 的重吸收,外髓部渗透压梯度的形成以及尿液的浓缩,表现为多尿和低渗尿。因而推测,中药木通的利尿作用很可能是以它对肾小管上皮细胞的损害,对离子转运功能的损害及对尿液浓缩功能的损害为代价。

3 AA 的致癌性研究

AA 在 1953 年才被发现,体外试验与动物研究曾显示抗肿瘤、免疫增强和抗炎等活性,临床曾用于治疗炎症,辅助治疗癌症和治疗感染性疾病等。但是,从 1982 年起, Gogge-mann 等首次报道了 AA 代谢物的诱变性;1983 年, Mengs 等又报道了 AA 的致癌性;1990 年,德国癌症研究中心 Schmeiser 等人报道了 AA 代谢物马兜铃内酰胺通过与脱氧腺苷残基的结合激活大鼠肿瘤细胞的原癌基因——ras 基因。1996 年, Schmeiser 等^[12]报道了马兜铃酸内酰胺与肾组织的 DNA 的主要加合物 7-(deoxyadenosine-N6-yl)-aristolactam I 的分离、检测,从而进一步证明了 AA 与 ras 基因的关系,并将 AA 划归基因毒性致癌物;1999 年, Cosyns 等^[13]报道了马兜铃内酰胺激活与癌相关的 p53 基因;2000 年, Nortier 等^[14]经过对 39 名因服含广防己减肥丸致晚期肾衰竭的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 AA,广防己和关木通的基因致癌毒性。我国学者裘奇等^[15]也详细研究了木通致大鼠发生肿瘤的作用。他们发现:①肿瘤的发生与木通剂量和观察时间有关,实验 1,3 个月组织形态学未见大鼠发生肿瘤或明显肿瘤样增生,实验 6 个月时,大鼠发生全身性肿瘤,同时,肾内、外肿瘤的发生均呈剂量依赖性;②肿瘤发生的年龄倾向于幼年,但无性别差异;③肿瘤发生及生长速度快;④肿瘤具有多发性,肾脏肿瘤发生率相对较高。Cosyns 等^[16]给予小鼠含 AA 的中草药制剂 3 个月时,却发现所有小鼠均导致肾上腺肿瘤,并未发现小鼠肾脏有纤维化的迹象。

4 AA 的其他毒性研究

AA 除了具有肾毒性和潜在的致癌作用外,还可能对肝脏造成损害。Levi 等^[17]报道了一例服用含有 AA 的中草药制剂而导致急性肝炎病例。此外,李庆龙还报道了一例因服用“八正散”(含木通 15 g/剂)而致过敏性紫癜的病例。

5 AA 毒性的防治

5.1 预防、检测为主:AA 是马兜铃属植物的主要有效成分,

因此,为了避免 AA 引起的毒性反应,必须慎用马兜铃属植物和含有该成分的复方制剂,如必须使用也应严格掌握剂量和用药时间,避免超量或长期服用;如果发现中毒,应立即停药,并应尽可能早发现、早治疗。从国内外有关含 AA 中草药引起中毒的救治结果看,大多无效,或预后不良。只有一例,停用肾透析改用中药“六味地黄丸”加减后,使病情稳定,肾功能也一度恢复正常。因此,临床上使用含 AA 的中草药和复方制剂时必须慎之又慎。

5.2 防止误用或混用:目前,易造成误用和混用的中药材主要是防己和木通两味药,特别引起大家注意的是防己商品中有汉防己和木防己两类。药用汉防己主要是防己科多年生缠绕藤本植物汉防己,但是日本也把防己科植物青藤称为汉防己;而木防己则包括广防己(马兜铃科防己马兜铃、马兜铃科粉防己)和防己科木防己。其中防己马兜铃、粉防己含 AA,而防己科的木防己主要含木防己碱。而木通的药源更为复杂,包括关木通、川木通、三叶木通、五叶木通等,其中只有关木通含 AA。因此,现阶段必须从药源上加以分类管理,禁止使用含 AA 的关木通。

5.3 加强 AA 的临床研究:随着含 AA 的中药及其制剂的广泛使用,其引起肾损害的报道越来越多,因此,应加强临床血药浓度检测,开展药代动力学和毒理学研究。建立中药肾毒性的研究中心和检测网络,尽快收集我国中草药肾损害的临床资料和毒性药物的研究资料。对于 FDA 目录所列举的 A 类和 B 类药物应该是研究的重点。

5.4 积极开展治疗:对于 AA 引起的一般性过敏反应,停药对症处理即可,对于出现的肾毒性,目前尚无有效的治疗方法,但一般处理原则是:立即停药,低蛋白饮食,输入氨基酸、碳酸氢钠、激素,加强利尿,预防感染,也可考虑用中药冬虫夏草、六味地黄丸等,必要时可进行血液透析、腹膜透析或肾移植。

References:

- [1] Rao X R, Li S, Li X Y, et al. Analysis of the renal damage caused by Chinese herbs containing AA reported by American FDA [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2001, 8(2): 82-85.
- [2] Ch P (中国药典) [S]. 1995 ed. Vol 1.
- [3] 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.
- [4] Zhang X M. Renal damage caused by AA [J]. *Foreign Med - Urol Syst* (国外医学·泌尿系统分册), 2000, 20(2): 101-103.
- [5] Ma H M, Zhang B L. Prevention and cure of renal damage caused by *Caulis Aristolochiae Manshuriensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(4): 369-370.
- [6] Yin G, Hu W X, Li L S. Renal damage of toxicosis caused by *Caulis Aristolochiae Manshuriensis* [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 1999, 8(1): 10-14.
- [7] Wang D H, Shao L H, Ding G F, et al. Neonates renal damage caused by *Caulis Aristolochiae Manshuriensis* [J]. *Chin J Pediatr* (中华儿科杂志), 2000, 38(6): 392-393.
- [8] Zhou Y, Li J B, Ma Z F, et al. Acute renal failure of toxicosis caused by *Radix Aristolochiae Kaempferi* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2000, 23(10): 662-664.
- [9] Li R Z. Nursing of one case of acute renal failure caused by

- Radix Aristolochiae Kaempferi* [J]. *Heilongjiang J Nurs*, (黑龙江护理杂志), 2000, 6(2): 70.
- [10] Wen X Y, Zheng F L, Gao R T, *et al.* Function and mechanism of renal tubule epithelia differentiation induced by AA [J]. *Chin J Nephrol Dialysis Transplant* (肾脏病与透析肾移植杂志), 2000, 9(3): 206-209.
- [11] Mengers U, Stotzem C D. Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology [J]. *Arch Toxicol*, 1993, 67(5): 307.
- [12] Schmeiser H H. Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herb nephropathy [J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 2025-2028.
- [13] Coyns J P, Jadoul M, Squifflet J P, *et al.* Vrothelial lesions in Chinese herb nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 1011-1017.
- [14] Nortier J L, Martinez M C, Schmeiser, *et al.* Vrothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*) [J]. *New Eng J Med*, 2000, 342(23): 1686-1692.
- [15] Qiu Q, Liu Z H, Yin H L, *et al.* Experimental research on carcinoma in rats caused by *Caulis Aristolochiae Manshuriensis* [J]. *Chin J Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(4): 291-294.
- [16] Coyns J P, Goebbels R M, Liberton V, *et al.* Chinese herbs nephropathy-associated slimming regimen induces tumors in the forestomach but no interstitial nephropathy in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1998, 72(11): 738-743.
- [17] Levi M, Guchelaar H J, Woerdenbag H J, *et al.* Acute hepatitis in a patient using a Chinese herbal tea—a case report [J]. *Pharm World Sci*, 1998, 20(1): 43-44.

⁶⁰Co 辐射灭菌中药制剂有关问题探讨

郭艳丰¹, 杨欣¹, 李秋菲¹, 邓良根^{2*}

(1. 陕西省药品检验所, 陕西 西安 710061; 2. 天诚医药生物工程公司, 陕西 西安 710075)

20 世纪 50 年代以来, 国际上进行了大量辐射灭菌试验, 现在一些国家已经规定了辐射灭菌的药品种类及剂量。我国 20 世纪 70 年代中期由国家科委牵头组织科研、教学生产和检验等部门进行⁶⁰Co 辐射灭菌中药的实验研究。1997 年卫生部发布了《⁶⁰Co 辐射灭菌标准》(内部实行, 后简称标准), 该法简便易行, 是中药制剂达到微生物限度标准的辅助方法之一。近年来随着微生物限度检查载入《中华人民共和国药典》, 很多制药企业为达到标准纷纷采用⁶⁰Co 辐射方法对中成药制剂进行灭菌处理, 但是我们从中发现了一些问题, 并影响到检查的正常进行, 藉此和同仁商榷。

1 中药制剂应用⁶⁰Co 辐射灭菌的现行规定及实施现状

标准^[1]规定: 此方法仅用于供国内流通中药的灭菌, 并指出⁶⁰Co 辐射仅是中药灭菌的辅助手段, 各级卫生行政部门要按照有关法规监督标准的执行, 防止滥用辐射灭菌; 允许辐射灭菌的药材有 203 种, 其中允许低剂量(3 kGy) 辐射的药材品种有 5 个, 中成药品种 70 个, 多半为药典收载及部颁品种, 不允许辐射的药材品种有 2 个(含龙胆苦苷的药材如秦艽、龙胆及其制品)。辐照灭菌的最大吸收剂量规定: 散剂、片剂≤3 kGy; 丸剂≤5 kGy; 中药原料粉≤6 kGy。这些数据是基于大量科研试验确认之结果, 也就是说, 不是所有中药品种都能随意辐照灭菌。有资料报道用照射过的食品饲养动物(如小鼠)可引起肿瘤^[2]。因此辐照灭菌用于药品或食品都应经过安全试验, 科学地、全面地评价是完全必要的。然而, 近几年许多报批审验新药及其他品种中成药大多采用辐射灭菌, 但其并不都是允许辐射的中药品种, 也未见有经⁶⁰Co 辐射后有效成分及安全试验的材料。

卫生部颁发的《辐照食品卫生管理办法》^[3]对辐照灭菌食品做了详尽的规定。辐照新研制食品必须向卫生部申报取得批准文号, 研制单位需向行政管理部门提供卫生安全性

评价资料, 包括感官性状、营养、毒理及辐解产物、微生物等指标。卫生部组织专家对辐照新产品进行卫生安全性评价工作, 经审核符合规定后发给批准文号。药品是用于体弱患者, 作为一种特殊商品更应建立和实施严格的管理规范。

2 ⁶⁰Co 灭菌对中药制剂质量的影响

近几年, 藏药、蒙药市场热销, 这些中成药大多来自民间验方, 为天然药物, 工艺独特、成分繁多, 常常细菌数高达十几万甚至数百万, 污染种类繁多。陈国满研究发现复方制剂经⁶⁰Co 辐射后比单味制剂更易于变化^[4]。此类产品不是简单的采用⁶⁰Co 灭菌就能解决卫生质量。特别是天然药物, 不能只采用终端灭菌处理, 而要从原料药材、中间生产阶段至成品每一环节采取不同处理方法, 才能保证卫生质量。否则因为初始菌数太高, 在规定的辐照剂量下仍未达到微生物限度标准, 若为达标而加大辐照剂量, 则有可能影响药效。

据报道⁶⁰Co 灭菌会使某些样品颜色改变(往往加深), 如盐酸麻黄碱和盐酸青藤碱, 变色较明显^[5]。地塞咪松片和卡托普利糖衣片经 5 kGy 照射 8 h 后, 两种片剂的颜色由照前的白色变为照后的粉红色, 而且照前无臭, 照后有臭味^[6]。WHO 规定辐射灭菌物品的吸收剂量不得大于 10 kGy。一些研究显示: 有些药物的有效成分受⁶⁰Co 辐射的影响, 且随剂量的加大而增加^[7]。辐射灭菌的剂量超过 10 kGy 时, 对全天麻胶囊的外观有影响^[8]。封秀娥用 2~5 kGy 辐射中药珍珠、天竺黄, 其氨基酸含量未见明显改变, 而用 10 kGy 辐照, 氨基酸的含量大幅度降低; 用 10 kGy 辐射大黄, 有效成分总蒽醌含量明显减少^[9]。经分析认为, 由于辐射引起溶媒(水)水解产生高活性的自由基。这些自由基与一些药品中成分发生氧化还原反应, 故而出现上述现象。因此应该合理科学的应用⁶⁰Co 辐照灭菌, 不能盲目使用。

3 影响⁶⁰Co 灭菌效果的因素探究

* 收稿日期: 2002-07-21