

中药肾毒性成分及其毒性机制研究进展

杨立国^{1,2,3}, 乌日拉嘎^{1,2}, 萨其拉吐³, 奥·乌力吉^{2,3}

1. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古 通辽 028000

2. 蒙药研发国家地方联合工程研究中心, 内蒙古 通辽 028000

3. 内蒙古蒙医药工程技术研究院, 内蒙古 通辽 028000

摘要: 近年来, 随着我国医药产业的稳步发展, 中药作为补充和替代医学制剂在世界各地赢得了认可和信赖。然而, 随着对中药的广泛应用和深入研究, 中药的肾脏毒性引发了国内外学者的广泛关注。为保障中药临床应用的安全性, 有必要深入研究并整理中药肾毒性成分及其毒性机制。在查阅近 30 年国内外常见中药肾毒性相关文献的基础上, 对中药肾毒性成分及其毒性机制进行了总结与分析, 以期对中药肾毒性深入研究提供思路, 为中药安全合理应用提供参考。

关键词: 中药; 肾毒性; 毒性成分; 毒性机制; 安全合理用药

中图分类号: R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)23-7934-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.035

Research progress on nephrotoxic components in traditional Chinese medicine and its toxic mechanisms

YANG Li-guo^{1,2,3}, Wurilaga^{1,2}, Saqilatu³, AO·Wuliji^{2,3}

1. College of Mongolian Medicine and Pharmacy, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China

2. National and Local Joint Engineering Research Center for Mongolian Medicine Research and Development, Tongliao 028000, China

3. Mongolian Medicine Engineering Technology Institute of Inner Mongolia, Tongliao 028000, China

Abstract: In recent years, with the steady development of Chinese pharmaceutical industry, traditional Chinese medicine (TCM) as complementary and alternative medicine preparations has won recognition and trust around the world. However, with the extensive application and in-depth research of TCM, the nephrotoxicity of TCM has attracted wide attention of scholars at home and abroad. In order to ensure the safety of clinical application of TCM, it is necessary to further study and summarize the nephrotoxic components in TCM and their toxic mechanisms. Based on the review of the literatures related to the nephrotoxicity of TCM in the past 30 years, the nephrotoxic components in TCM and their toxic mechanisms are summarized and analyzed, in order to provide ideas for the further study of nephrotoxicity of TCM and provide reference for the safe and reasonable application of TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; nephrotoxicity; toxic components; toxic mechanisms; safe and rational drug use

近年来, 中药在特定优势病种上显示出独特功效, 使其作为补充和替代医学制剂在世界各地日益受到重视, 同时, 中药安全性问题也日益突出^[1]。由于对中药安全性问题认识不足, 自行、盲目、长期、大量服用中药导致的中药药源性脏器损伤事件逐年增多, 尤其是服用中药后引起的肾脏损伤^[2]。肾脏是最易受到药物损伤的器官之一, 在药物及其代谢产物的滤过、重吸收、排泄过程中均可能损伤肾

脏^[3]。由于肾脏血流量丰富、耗氧量大、酶作用活跃、组织代谢率高等特点, 导致大量药物及其代谢产物可随血液到达肾脏并引起肾脏损伤^[4]。肾脏的逆流倍增机制使大量药物及其代谢产物在肾小管中被浓缩, 进而损伤肾小管^[5]。若在缺血、缺氧或肾功能不全等情况下, 肾脏负担加重, 药物及其代谢产物更易造成肾脏损伤^[6]。自 20 世纪 60 年代起, 中国学者吴松寒^[7]、比利时学者 Vanherweghem

收稿日期: 2023-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260681); 蒙药研发国家地方联合工程研究中心开放基金资助项目 (MDK2023046)

作者简介: 杨立国 (1985—), 男, 博士, 副教授, 从事蒙药化学成分研究。E-mail: yangliguo5366@163.com

等^[8]、西班牙学者 Pena 等^[9]、日本学者 Tanaka 等^[10]、法国学者 Stengel 等^[11]、英国学者 Lord 等^[12]、美国学者 Meyer 等^[13]、德国学者 Krumme 等^[14]、韩国学者 Lee 等^[15]、澳大利亚学者 Chau 等^[16]、孟加拉国学者 Michl 等^[17]先后报道了中药所致的肾毒性病例,引起了世界各国药品监督管理部门、制药企业、临床医生及相关学者的广泛关注。本文在查阅近 30 年国内外常见中药肾毒性相关文献的基础上,对中药肾毒性成分及其毒性机制进行了总结与分析,以期对中药肾毒性深入研究提供思路,为中药安全合理应用提供参考。

1 具有肾毒性的有机酸类成分及其毒性机制

1.1 马兜铃酸类 (aristolochic acids)

马兜铃酸类成分是硝基菲羧酸类化合物,主要存在于马兜铃属及细辛属植物中,是近年来中药肾毒性研究中的核心成分^[18]。含有马兜铃酸类成分的中药包括马兜铃(马兜铃 *Aristolochia debilis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果实)、青木香(马兜铃的干燥根)、天仙藤(马兜铃的干燥地上部分)、关木通(东北马兜铃 *A. manshuriensis* Kom. 的干燥藤茎)、广防己(广

防己 *A. fangchi* Y. C. Wu ex L. D. Chou et S. M. Hwang 的干燥根)、寻骨风(绵毛马兜铃 *A. mollissima* Hance 的干燥全草)、朱砂莲(四川朱砂莲 *A. cinnabarina* C. Y. Cheng et J. L. Wu 的干燥块根)和细辛[北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 的干燥根和根茎]^[19]。马兜铃酸类衍生物可分为马兜铃酸、马兜铃内酰胺和 4,5-二羰基阿朴菲 3 大类,截至目前已发现 70 余个马兜铃酸类化合物、100 余个马兜铃内酰胺类化合物和 30 余个 4,5-二羰基阿朴菲类化合物^[20-22]。马兜铃科植物中常见的马兜铃酸类成分主要有马兜铃酸 I、马兜铃酸 II、马兜铃酸 IIIa、马兜铃酸 IVa、马兜铃内酰胺 I、马兜铃内酰胺 II 等(图 1),其中马兜铃酸 I、马兜铃酸 II 和马兜铃内酰胺 I 有较强的肾脏毒性作用^[23-25]。马兜铃酸 I 构效关系研究表明,取代基种类及位置与肾脏毒性有着密切的关系,如 1-羧基是马兜铃酸 I 与有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs) 结合的必需基团,而 8-甲氧基和 10-硝基是马兜铃酸 I 发挥毒性的关键基团,若将硝基还原或引入羟基,都会使毒性降低^[26-27]。

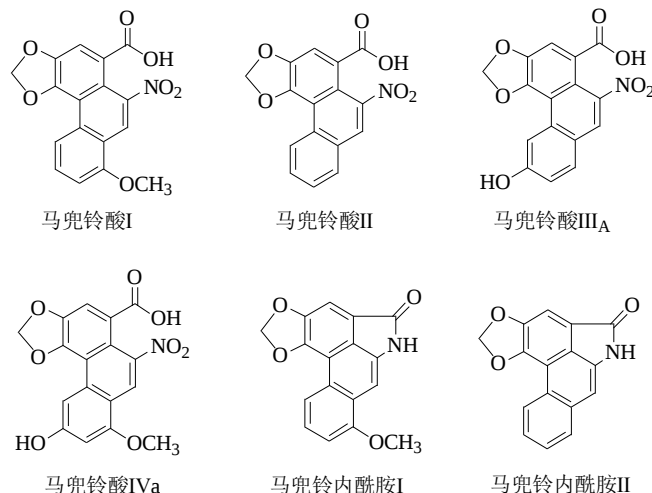


图 1 主要马兜铃酸类成分化学结构

Fig. 1 Structures of main aristolochic acids

1.2 马兜铃酸类成分肾毒性机制

马兜铃酸类成分毒性机制主要包括内质网应激、氧化应激、马兜铃酸-DNA 加合物的形成、细胞凋亡、炎症反应、纤维化及有机阴离子转运体介导的肾近端小管毒性等,见图 2。

1.2.1 内质网应激 内质网负责蛋白质的合成、折叠、修饰和降解,维持体内蛋白质稳态^[28]。病理状态下,蛋白质稳态被破坏,导致内质网中未折叠蛋

白积累和蛋白错误折叠,产生未折叠蛋白反应和内质网应激^[29]。研究表明,内质网应激参与肾脏疾病的发生发展过程^[30]。Zhu 等^[31]研究结果表明,采用马兜铃酸 I 处理人肾小管上皮 HK-2 细胞后,真核起始因子-2 α (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF2 α) 磷酸化激活、X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) mRNA 剪接被催化、葡萄糖调节蛋白 (glucose-regulated protein, GRP) 表达增加,

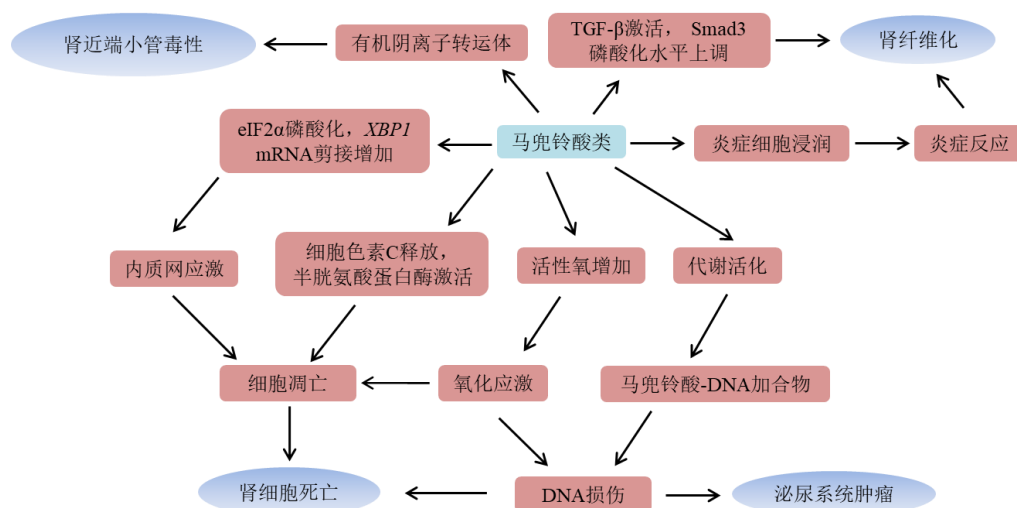


图 2 马兜铃酸类成分毒性机制

Fig. 2 Toxic mechanisms of aristolochic acids

上述变化均为内质网应激相关信号通路。采用 4-苯丁酸钠预处理能显著抑制马兜铃酸 I 诱导的细胞凋亡, 说明内质网应激在马兜铃酸 I 诱导细胞凋亡中的作用。另外, 在 HK-2 细胞中, 马兜铃酸 I 诱导的细胞死亡伴随着活性氧的增加。N-乙酰半胱氨酸或谷胱甘肽预处理可显著抑制马兜铃酸 I 诱导的内质网应激和细胞死亡, 提示活性氧介导了马兜铃酸 I 诱导的内质网应激。以上结果表明了内质网应激参与了马兜铃酸 I 诱导 HK-2 细胞的凋亡, 为深入研究马兜铃酸 I 的肾毒性提供了思路。

1.2.2 氧化应激 氧化应激是指机体受到有害刺激时, 活性氧自由基和活性氮自由基产生过多, 超出机体抗氧化系统的清除能力, 进而导致机体氧化系统和抗氧化系统失衡, 最终对细胞和组织造成损伤的一种状态^[32]。研究表明, 氧化应激与肾脏疾病密切相关^[33]。体外实验研究表明, 经马兜铃酸处理的 HK-2 细胞会产生大量的活性氧自由基和活性氮自由基, 并通过激活丝裂原活化蛋白激酶-细胞外调节蛋白激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinase 1/2, MAPK/ERK1/2) 信号通路和耗尽细胞内谷胱甘肽而导致 DNA 损伤和细胞周期阻滞^[34-35], 而抗氧化剂能显著减少马兜铃酸诱导产生的活性氧^[36]。体内实验研究表明, 大鼠给予马兜铃酸后出现了明显的抗氧化酶活化缺陷和线粒体损伤^[37]。以上研究表明马兜铃酸可引起细胞氧化应激反应, 导致细胞 DNA 损伤及细胞凋亡等。

1.2.3 马兜铃酸-DNA 加合物的形成 尿路上皮癌

的一个重要病因是马兜铃酸类中药接触史^[38]。马兜铃酸的致癌过程包括马兜铃酸的代谢活化、马兜铃酸-DNA 加合物的形成和 DNA 突变。马兜铃酸的代谢活化途径是马兜铃酸在酶的作用下还原形成环氮鎓离子, 该鎓离子具有离域正电荷, 能够与嘌呤碱基的氨基结合, 最终形成马兜铃酸-DNA 加合物^[39]。马兜铃酸-DNA 加合物包括 7-(脱氧腺苷- N^6 -基)马兜铃内酰胺 I、7-(脱氧鸟苷- N^2 -基)马兜铃内酰胺 I 和 7-(脱氧腺苷- N^6 -基)马兜铃内酰胺 II, 其中 7-(脱氧腺苷- N^6 -基)马兜铃内酰胺 I 为最持久的加合物, 可导致腺嘌呤和胸腺嘧啶的颠换突变^[40], 上述突变经常发生在肾脏和膀胱^[41]。另外, 马兜铃酸-DNA 加合物也可引起 p53 基因 139 号密码子的突变而导致肿瘤的发生^[42]。

1.2.4 细胞凋亡 一系列细胞和动物试验表明马兜铃酸可诱导肾小管上皮细胞凋亡。体外研究表明, 马兜铃酸可诱导 HK-2 细胞发生凋亡^[43-44]。另外, 马兜铃酸还可增加细胞内钙离子浓度, 引起内质网和线粒体应激, 促进细胞色素 C 的释放, 激活半胱氨酸蛋白酶, 最终引起细胞凋亡^[45]。体内研究表明, 马兜铃酸处理小鼠后可引起细胞色素 C 的释放和半胱氨酸蛋白酶的激活, 最终引起细胞凋亡^[46], 而用 L-精氨酸处理马兜铃酸中毒的小鼠后, 半胱氨酸蛋白酶表达量减少, 即 L-精氨酸可抑制马兜铃酸引起的细胞凋亡^[47]。将小鼠 p53 基因敲除后可抑制马兜铃酸肾病进展, 表明 p53 通路参与马兜铃酸诱导的细胞凋亡^[48]。以上研究表明细胞凋亡是马兜铃酸肾毒性机制中主要的细胞死亡途径。

1.2.5 炎症反应 肾间质炎症是慢性肾病进展的关键影响因素。Depierreux 等^[49]在马兜铃酸肾病患者肾活检中发现淋巴细胞浸润。Pozdzik 等^[50]研究发现马兜铃酸中毒 3 d 后的大鼠肾间质单核细胞、巨噬细胞、CD8⁺T 细胞显著增加,提示上述细胞浸润可能是肾小管上皮细胞损伤的原因。Honarpisheh 等^[51]进一步证实了马兜铃酸诱导的急慢性肾病小鼠体内中性粒细胞和巨噬细胞数量显著增加。另外, Pozdzik 等^[52]在对马兜铃酸中毒患者进行病理检查时发现肾间质中存在大量炎症细胞。以上研究表明炎症反应与马兜铃酸肾毒性发病机制密切相关。

1.2.6 纤维化 马兜铃酸肾病伴随着持续的肾间质炎症,而肾间质炎症会导致肾小管间质纤维化。肾小管间质纤维化的发生可能与 TGF- β 的激活密切相关。马兜铃酸中毒大鼠体内 TGF- β 的表达显著增加,而当 TGF- β 信号通路被阻断时,能显著改善受损的肾脏功能^[53-54]。TGF- β 的生物学作用为增加细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成、抑制 ECM 的降解,而 ECM 在肾小球的异常沉积是引起肾小球硬化的主要原因之一^[55]。在 TGF- β 信号通路中,果蝇母本抗生存因子蛋白

(small mothers against decapentaplegic protein, Smad) 是主要效应分子, TGF- β 受体通过磷酸化 Smad 蛋白来调节相关基因的表达,促进纤维化发展^[56]。Smad 3 的缺失或 Smad 3 磷酸化水平的下调可以抑制肾纤维化的发展^[57]。因此 TGF- β /Smad 信号通路在肾脏纤维化过程中发挥着重要作用,有望成为马兜铃酸肾病的治疗靶点。

1.2.7 OATs 介导的肾近端小管毒性 OATs 主要分布于肾近端小管细胞基底膜和顶端膜,负责阴离子和两性离子有机分子的跨膜转运。马兜铃酸具有羧基,表现出有机阴离子性质,可经 OATs 转运至肾近端小管并蓄积,引起肾小管损伤^[58]。Bakhiya 等^[59]首次证实 OATs 在马兜铃酸肾毒性发生中的关键角色。马兜铃酸是肾近端小管细胞基底膜上 OAT1 和 OAT3 高亲和力的底物,可被 OAT1 和 OAT3 转运至肾小管上皮细胞并蓄积,进而引起肾小管损伤^[60]。另外, *OAT1* 和 *OAT3* 基因敲除小鼠肾小管马兜铃酸的蓄积减少、肾脏病变严重程度被显著抑制^[61]。上述研究提示马兜铃酸肾病可以尝试通过 OATs 抑制剂进行治疗。

综上,将马兜铃酸类成分来源中药、试验对象、毒性表现及机制进行总结,见表 1。

表 1 马兜铃酸类成分及其肾毒性表现和机制

Table 1 Aristolochic acids and their nephrotoxic manifestations and mechanisms

来源中药	试验对象	毒性表现及机制
关木通、广防己、 马兜铃、青木香、 天仙藤、威灵仙、 细辛、寻骨风、 朱砂莲	HK-2 细胞 患者 小鼠 大鼠	马兜铃酸 I 处理 HK-2 细胞后,内质网应激相关信号通路如真核起始因子-2 α 磷酸化激活、X-box 结合蛋白 mRNA 剪接被催化等 ^[31] 马兜铃酸在体内代谢活化后,形成马兜铃酸-DNA 加合物,导致 DNA 突变 ^[42] 小鼠给予马兜铃酸后,细胞色素 C 释放、半胱氨酸蛋白酶激活,引起细胞凋亡 ^[46] ;马兜铃酸诱导的急慢性肾病小鼠体内中性粒细胞和巨噬细胞数量显著增加 ^[51] 大鼠给予马兜铃酸后,出现抗氧化酶活化缺陷和线粒体损伤 ^[37] ;体内转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达显著增加,而当 TGF- β 信号通路被阻断时,能显著改善受损的肾脏功能 ^[53] ;马兜铃酸是大鼠肾近端小管细胞基底膜上有机阴离子转运体 1 (organic anion transporters 1, OAT1) 和 OAT3 高亲和力底物,可被 OAT1 和 OAT3 转运至肾小管上皮细胞并蓄积,引起肾小管毒性 ^[60]

2 具有肾毒性的生物碱类成分及其毒性机制

通过文献检索发现,具有肾毒性的生物碱类成分可分为双苄基异喹啉类生物碱(如蝙蝠葛碱、防己碱)、单萜吲哚类生物碱(如马钱子碱)、吲哚喹啉类生物碱(如吴茱萸碱)、C₁₉-二萜生物碱(如乌头碱)、吡啶类生物碱(如槟榔碱)、苯丙胺类生物碱(如麻黄碱)、吡咯里西啶类生物碱(如野百合

碱)、喹诺里西啶类生物碱(如槐定碱),上述代表性毒性成分化学结构见图 3。

2.1 双苄基异喹啉类生物碱

双苄基异喹啉类生物碱由 2 个苄基异喹啉基团通过氧桥连接而成,主要存在于防己科、小檗科、毛茛科等植物中,具有广泛的药理活性,如抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗高血压等^[62]。近年来研究表明,

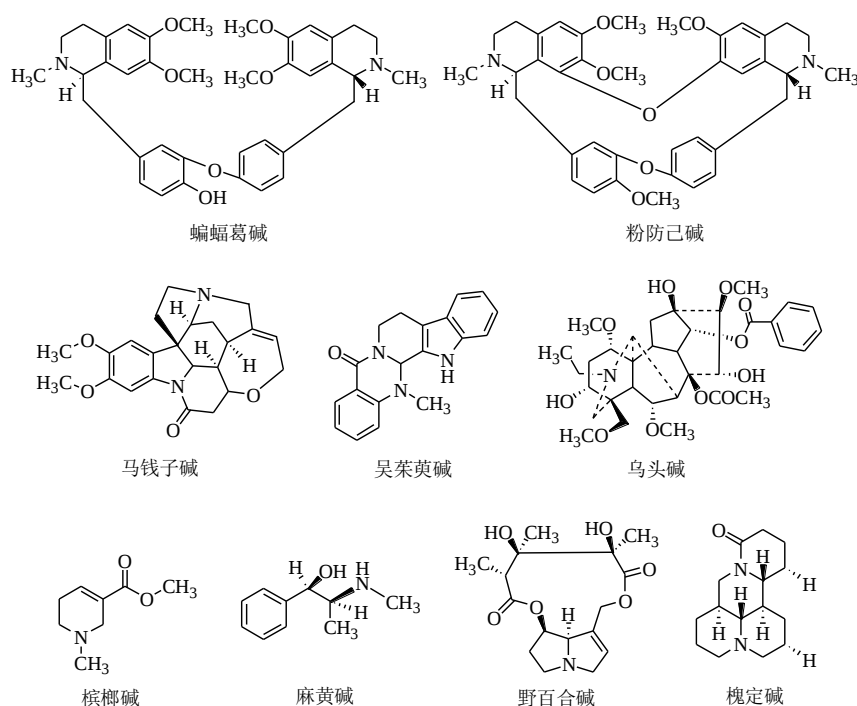


图 3 代表性具肾毒性生物碱类成分化学结构

Fig. 3 Structures of representative alkaloids with nephrotoxicity

双苄基异喹啉类生物碱具有多种不良反应, 包括肾脏毒性、肺毒性、肝脏毒性及遗传毒性等, 肾脏毒性典型症状为肾小球坏死和肾功能衰竭^[62]。

2.1.1 蝙蝠葛碱(dauricine) 蝙蝠葛碱是从防己科蝙蝠葛属植物蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* DC. 中分离得到的双苄基异喹啉类生物碱, 具有抗肿瘤、抗心律失常、抗脑缺血再灌注、抗炎、抗菌等作用^[63]。近年来随着对北豆根研究的深入, 发现蝙蝠葛碱具有肾毒性。张丽美等^[64]开展了北豆根不同组分大鼠长期毒性研究, 发现北豆根醇提取物对大鼠长期毒性主要表现为肾毒性, 表现为血肌酐和血尿素氮升高, 肾小球、肾小管不同程度的嗜酸性病变, 个别大鼠肾小球重度萎缩, 玻璃样变性、间质充血等, 且部分病变不可逆。周倩等^[65]研究了蝙蝠葛碱对 HK-2 细胞的毒性作用, 发现蝙蝠葛碱对 HK-2 细胞具有显著的抑制作用, 给予蝙蝠葛碱后, HK-2 细胞不同程度皱缩、减少甚至死亡, 提示蝙蝠葛碱对肾细胞具有毒性作用。

2.1.2 粉防己碱(tetrandrine) 粉防己碱是从防己科千金藤属植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 中分离得到的双苄基异喹啉类生物碱, 是防己的主要成分, 具有抗肿瘤、抗心律失常、抗炎、抗细胞纤维化、降血压等多种药理作用^[66]。Yuan 等^[67]研究表明, 粉防己碱可通过诱导细胞凋亡抑制犬肾

MDCK 细胞生长, 另外, 粉防己碱还可引起小鼠肾脏远端小管和集合管水肿。

2.2 单萜吲哚类生物碱

单萜吲哚类生物碱结构复杂、成药率高, 一直是天然药物化学研究的热点。单萜吲哚类生物碱的基本骨架由 1 分子裂环马钱子苷和 1 分子色胺通过 Manish 反应缩合而成, 具有广泛的药理作用, 如抗肿瘤、降血压、镇静催眠等。马钱子富含单萜吲哚类生物碱, 具有中枢神经系统、免疫系统、泌尿系统、心血管系统、消化系统等多系统毒性^[68]。

近年来研究表明, 马钱子碱(brucine)具有肾毒性, 典型症状为横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。马钱子碱是从马钱科马钱属马钱 *Strychnos nuxvomica* Linn. 中分离得到的单萜吲哚类生物碱, 为马钱子中的主要活性和毒性成分, 具有抗肿瘤、抗炎、镇痛等作用, 同时具有严重的中枢神经系统毒性, 毒性剂量下可引起惊厥、血压升高, 甚至致死^[69]。Naik 等^[70]在临床中发现了由马钱子碱导致的横纹肌溶解和急性肾衰竭病例。Gu 等^[71]研究发现马钱子碱中毒大鼠血清尿酸和肌酐水平上升, 尿液尿酸和肌酐水平下降, 肾脏病理切片检查显示马钱子碱可致肾小球萎缩、肾小管扩张、小管上皮细胞空泡化、炎症细胞浸润等。Liu 等^[72]通过 MTT 法证实了马钱子碱对猴肾 Vero 细胞的毒性作用, 并从马钱子

碱处理的 Vero 细胞中提取得到了马钱子碱-DNA 加合物,提示马钱子碱可能通过与 DNA 形成加合物发挥肾毒性作用。

2.3 吲哚喹啉类生物碱

吲哚喹啉类生物碱广泛存在于芸香科吴茱萸属植物中,具有抗肿瘤、抗炎、调血脂等药理作用。历代本草和历版《中国药典》均记载吴茱萸具有小毒,临床应用中使用时不当造成的不良反应时有发生,包括肝毒性、肾毒性、神经毒性、遗传毒性等^[73]。

吴茱萸碱(evodiamine)是从芸香科吴茱萸属植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 中分离得到的吲哚喹啉类生物碱,是吴茱萸中的主要有效成分,具有较强的抗癌活性,能够显著抑制肺癌、肝癌、胃癌、大肠癌等多种癌细胞增殖,还具有抗炎、调血脂等作用^[74]。周倩等^[75]研究表明,吴茱萸碱能够明显抑制人胚肾 HEK293 细胞活性,促进 HEK293 细胞释放乳酸脱氢酶,使细胞皱缩、减少甚至死亡,提示吴茱萸碱可能具有肾脏毒性。

2.4 C₁₉-二萜生物碱

C₁₉-二萜生物碱是乌头属植物中的主要有效成分,临床上用于抗炎、镇痛、抗风湿、抗肿瘤等。历代本草和历版《中国药典》均记载草乌具有大毒,临床应用中使用时不当会产生心脏毒性、神经毒性等。

乌头碱(aconitine)是从毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 和草乌 *A. kusnezoffi* Reichb 中分离得到的二萜生物碱类化合物,具有抗炎镇痛、抗肿瘤、保护心肌等作用,目前在国内外被广泛研究和应用,然而,乌头碱的心脏毒性、神经毒性极大地限制了其临床应用^[76]。近年研究发现,乌头碱还具有一定的肾脏毒性。李伶^[77]通过 NMR 代谢组学技术研究了乌头碱在大鼠体内的代谢情况,发现乌头碱给药大鼠体内乙酸水平发生动态变化,提示乌头碱的毒性效应可能由心脏和肝脏转移到肾脏。另外, Ma 等^[78]通过体外细胞实验分析了乌头碱对 HEK293 细胞的毒性作用,并通过大鼠亚急性毒性实验证实了乌头碱的肾脏毒性。

2.5 吡啶类生物碱

吡啶类生物碱是槟榔属植物中的主要有效成分,临床上用于驱虫、促进胃肠平滑肌运动、抗抑郁等。临床上报道长期咀嚼槟榔的人患慢性肾病的可能性更大,且血清尿素氮、肌酐、尿酸的水平显著高于不咀嚼槟榔的人^[79]。

槟榔碱(arecoline)是从棕榈科槟榔属植物槟榔 *Areca catechu* L. 中分离得到的吡啶类生物碱,被视为槟榔中的主要有效成分,具有驱虫、促进胃肠平滑肌运动、抗抑郁、抗病原微生物、抗氧化等作用,同时,槟榔碱可致口腔黏膜纤维化,具有致癌、致突变等毒副作用^[80]。近年研究表明,槟榔碱为槟榔肾毒性成分。Hsu 等^[81]研究表明,嚼食槟榔与慢性肾病具有一定的相关性。Lin 等^[82]进一步研究发现,槟榔碱可诱导猪肾 LLC-PK1 细胞 TGF- β 和促纤维化蛋白的表达,导致慢性肾小管间质纤维化,进而产生肾脏毒性。

2.6 苯丙胺类生物碱

苯丙胺类生物碱是麻黄属植物中的主要有效成分,临床上广泛应用于治疗呼吸系统疾病。临床上报道麻黄使用不当可导致心律失常、肝毒性和心血管毒性等。麻黄碱(ephedrine)是从麻黄科麻黄属植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf 中分离得到的苯丙胺类生物碱,是麻黄中的主要有效成分,被广泛应用于呼吸系统疾病的临床治疗,也用作肥胖症治疗的辅助药物^[83]。近年来,随着中药作为补充和替代医学制剂赢得了世界各国的认可和信赖,麻黄碱在世界各国作为减肥剂、兴奋剂、能量增强剂被广泛、大量、长期使用,同时,麻黄碱的毒副作用凸显^[84]。近年研究表明,麻黄碱具有肾毒性, Powell 等^[85]报道过量服用麻黄碱可导致肾结石,并通过 LC-MS 手段确定了患者结石中含有麻黄碱。

2.7 吡咯里西啶类生物碱

吡咯里西啶类生物碱广泛分布于千里光属植物中,在体内代谢活化后可产生肝毒性,导致肝细胞功能紊乱、坏死直至组织损伤^[86]。除了肝毒性外,近年研究发现吡咯里西啶类生物碱还可产生肾毒性。

野百合碱(monocrotaline)是从菊科千里光属植物千里光 *Senecio scandens* Buch. -Ham. 中分离得到的吡咯里西啶类生物碱,是千里光中的主要毒性成分,具有肝毒性、肺毒性、基因毒性、神经毒性,属于世界各国食品药品监督管理部门严密监控的成分^[87]。Kurozumi 等^[88]通过单次 ip 野百合碱建立了大鼠肾损伤模型,并提出该模型可用于模拟蛇毒中毒和尿毒症综合征引起的肾小球间质溶解症。近年研究发现小鼠给予野百合碱后血清尿素氮、肌酐水平呈剂量相关性升高,组织病理学检查显示野百合碱引起了小鼠肾小管细胞凋亡^[89]。

2.8 喹诺里西啶类生物碱

喹诺里西啶类生物碱广泛分布于豆科槐属、棘豆属、山豆根属植物中，具有抗肿瘤、抗心律失常、调血脂、抗肝炎等药理作用。喹诺里西啶类生物碱具有较为严重的不良反应，包括肾脏损伤、肝脏损伤、神经损伤、心血管损伤、生殖系统损伤、胃肠道反应等^[90]。

槐定碱(sophoridine)是从豆科槐属植物越南槐 *Sophora tonkinensis* Gagnep.和苦参 *S. flavescens* Ait.

中分离得到的喹诺里西啶类生物碱，是山豆根和苦参中的主要成分，具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抑菌等作用^[91]。进一步研究表明，小鼠 ip 槐定碱后，血清肌酐水平显著升高，组织病理实验显示肾脏明显损伤，呈现不同程度的炎细胞浸润和细胞坏死，提示槐定碱具有一定的肾毒性^[92]。

综上，将具有肾毒性的生物碱类成分类别、试验对象和毒性表现及机制进行总结，见表 2。

表 2 代表性具肾毒性生物碱类成分及其肾毒性表现和机制
Table 2 Representative nephrotoxic alkaloids and their nephrotoxic manifestations and mechanisms

类别	毒性成分	试验对象	毒性表现及机制
吡啶类	吴茱萸碱	HEK-293 细胞	能抑制 HEK-293 细胞活性，促进细胞释放乳酸脱氢酶，使细胞皱缩、减少甚至死亡 ^[75]
双苄基异喹啉类	蝙蝠葛碱	大鼠	可致大鼠血肌酐和血尿素氮升高，肾小球、肾小管有不同程度病变 ^[64]
单萜吡啶类	马钱子碱	大鼠	中毒大鼠血清尿酸和肌酐水平上升，尿液尿酸和肌酐水平下降，肾小球萎缩、肾小管扩张、小管上皮细胞空泡化、炎症细胞浸润 ^[71]
C ₁₉ -二萜生物碱	乌头碱	大鼠	乌头碱给药大鼠体内乙酸水平发生动态变化，提示乌头碱的毒性效应可能由心脏和肝脏转移到肾脏 ^[77]
吡啶类	槟榔碱	LLC-PK1 细胞	可诱导 LLC-PK1 细胞 TGF-β 和促纤维化蛋白的表达，导致慢性肾小管间质纤维化 ^[82]
苯丙胺类	麻黄碱	患者	过量服用麻黄碱可导致肾结石 ^[85]
双苄基异喹啉类	粉防己碱	小鼠	可致小鼠肾脏远端小管和集合管水肿 ^[67]
吡咯里西啶类	野百合碱	小鼠	小鼠给予野百合碱后，血清尿素氮、肌酐水平升高，组织病理学检查显示肾小管细胞凋亡 ^[89]
喹诺里西啶类	槐定碱	小鼠	小鼠 ip 槐定碱后，血清肌酐水平升高，组织病理检查显示炎细胞浸润和细胞坏死 ^[92]

3 具有肾毒性的萜类成分及其毒性机制

通过文献检索发现，具肾毒性萜类成分可分为三萜类（如 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、商陆皂苷甲）、二萜类（如穿心莲内酯、苍术苷、黄独素 B、雷公藤甲素）、环烯醚萜类（如栀子苷），上述代表性毒性萜类成分化学结构见图 4。

3.1 三萜类

大多数三萜类化合物基本母核由 30 个碳原子组成，以游离或苷的形式广泛分布于单子叶、双子叶植物中，具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、保肝、降糖等药理作用。大多数学者仅关注三萜皂苷的溶血毒副作用，但近年来研究表明，一些利尿渗湿、逐水消肿类中药中的三萜类成分可能具有肾毒性。

3.1.1 泽泻醇(alisol) 24-乙酰泽泻醇 A 和 23-乙酰泽泻醇 B 是从泽泻科泽泻属植物东方泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep.中分离得到的原萜烷型三萜

类成分，是泽泻中的主要成分，具有利尿、调节血脂、抑制肝脏脂肪变性等作用^[93]。Wang 等^[94]研究发现，24-乙酰泽泻醇 A 和 23-乙酰泽泻醇 B 能够显著提高 HK-2 细胞中肾毒性生物标志物的 mRNA 和蛋白表达水平，抑制 HK-2 细胞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，诱导细胞凋亡，进而产生肾毒性。另外，赵筱萍等^[95]采用 LLC-PK1 细胞模型，用 FDA 荧光标记和 MTT 2 种方法筛选泽泻中肾毒性成分，经液质联用分析鉴定为泽泻醇 C、泽泻醇 O 和 16,23-环氧泽泻醇 B。因此，上述 5 种原萜烷型三萜类成分均可能引起肾毒性，在泽泻及其制剂质量控制和临床应用中需要重点关注。

3.1.2 商陆皂苷甲(esculentoside A) 商陆皂苷甲是从商陆科商陆属植物商陆 *Phytolacca acinosa* Roxb.中分离得到的三萜皂苷类成分，是商陆中的主要成分，具有利尿、抗菌、抗炎等作用，同时商陆

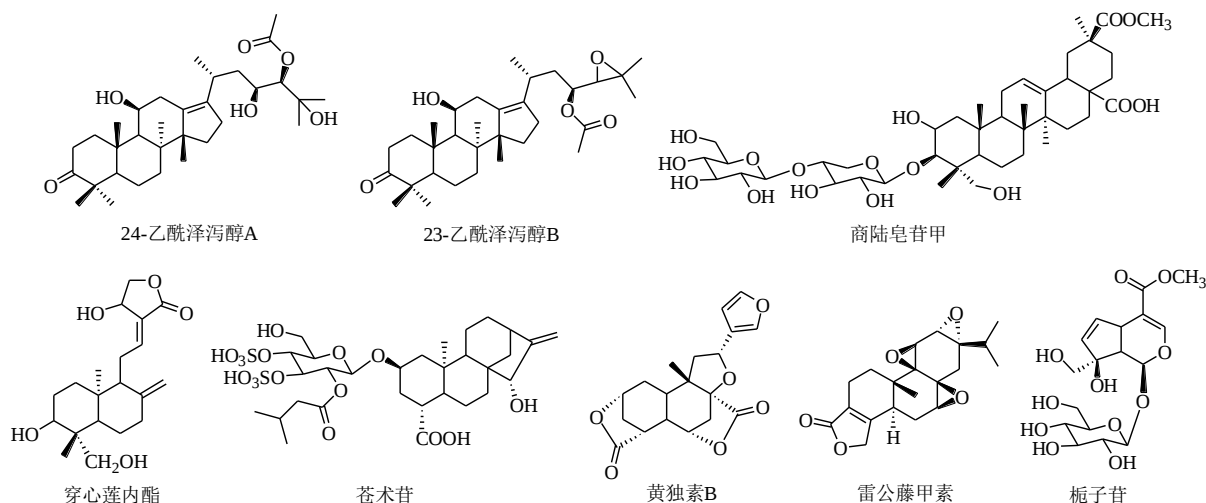


图 4 代表性具肾毒性萜类成分化学结构

Fig. 4 Structures of representative terpenoids with nephrotoxicity

皂苷甲具有明显的肝脏毒性和肾脏毒性^[96]。孙文学等^[97]研究表明, 商陆具有明显的肾毒性, 商陆皂苷甲是商陆肾毒性成分之一, 大鼠血浆中商陆皂苷甲的暴露量越高, 商陆的肾毒性作用越强。Gu 等^[98]通过人诱导多能干细胞分化再生形成的肾 3D 类器官对商陆皂苷甲的肾毒性进行了评价, 发现商陆皂苷甲损伤类器官肾小球足细胞和近端小管内皮细胞, 诱导产生肾毒性生物标志物和炎症细胞因子, 进而对肾脏造成毒性。

3.2 二萜类

二萜类化合物是一类由 20 个碳原子组成的萜类成分, 广泛分布于植物界, 因其药理活性显著已成为当前天然药物研究领域的热点, 许多著名的药物分子如穿心莲内酯、雷公藤甲素、苍术苷等均为二萜类化合物。越来越多的学者关注含有二萜类成分的中药(如穿心莲、苍耳子、黄药子、雷公藤等)的肾毒性作用。

3.2.1 穿心莲内酯(andrographolide) 穿心莲内酯是从爵床科穿心莲属植物穿心莲 *Andrographis paniculate* (Burm. f.) Nees 中分离得到的二萜内酯类成分, 是穿心莲中的主要药效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗菌、降血糖等作用, 同时具有生殖毒性和肾脏毒性^[99]。Gu 等^[100]研究发现穿心莲内酯可显著抑制 HK-2 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 降低超氧化物歧化酶活性, 增加丙二醛含量, 同时通过内质网应激和炎症反应诱导产生肾脏毒性。另外, 穿心莲内酯水溶性衍生物亚硫酸氢钠穿心莲内酯同样具有肾毒性, 内质网应激参与了其诱导的肾毒

性^[101]。穿心莲内酯类药物的肾毒性已成为制约其深入开发和临床应用的重要障碍。

3.2.2 苍术苷(atractyloside) 苍术苷是从菊科苍耳属植物苍耳 *Xanthium sibiricum* Patr.和苍术属植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.中分离得到的二萜糖苷类成分, 是苍耳子和苍术中的主要药效成分, 具有抗过敏、降血糖、抗炎、镇痛、免疫调节等作用, 同时具有较为严重的肝脏毒性和肾脏毒性^[102]。Carpenedo 等^[103]报道了苍术苷对大鼠的肾毒性, 发现苍术苷可致大鼠近端小管发生病变, 并伴有蛋白尿、丙酮尿等症状, 提出苍术苷的肾毒性与氧化磷酸化抑制相关。进一步研究表明, 苍术苷肾毒性作用靶点为近端小管, 可能机制为苍术苷抑制线粒体呼吸导致细胞能量损失, 进而降低代谢功能, 最终导致细胞死亡^[104]。

3.2.3 黄独素 B(diosbulbin B) 黄独素 B 是从薯蓣科薯蓣属植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L.中分离得到的二萜内酯类成分, 是黄独中的有效成分, 具有抗肿瘤、抗炎等作用, 同时黄独素 B 对多个器官具有毒性作用, 主要包括肝毒性、肺毒性等^[105-107]。近年来研究表明, 黄独素 B 还具有肾毒性。Ma 等^[78]研究发现, 黄独素 B 可对 HEK-293 细胞的线粒体和细胞核造成明显损伤, 并通过大鼠肾脏组织病理学试验发现黄独素 B 可致大鼠肾小管坏死。

3.2.4 雷公藤甲素(triptolide) 雷公藤甲素是从卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.中分离得到的二萜内酯类成分, 是雷公藤中的主要成分, 具有抗炎、抗肿瘤及免疫抑制等

多种药理作用^[108]。雷公藤甲素治疗窗窄，临床应用时易引发多种器官毒性，包括肝脏毒性、肾脏毒性、心脏毒性、睾丸毒性、卵巢毒性等，产生上述毒性机制包括膜损伤、线粒体破坏、代谢功能障碍、内质网应激、氧化应激、细胞凋亡和自噬等^[109]。Huang 等^[110]采用网络药理学和靶向代谢组学方法研究了雷公藤甲素的肾毒性机制，推测雷公藤甲素使黄嘌呤和尿素过度消耗，导致体内氧化应激释放大量活性氧，另外，Toll 样受体信号通路激活促使 NF- κ B 磷酸化，引起炎症反应，最终导致肾毒性。

3.3 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物是由臭蚁二醛经分子内羟醛缩合而成的单萜衍生物，具有环戊烷骈吡喃环结构单元，广泛分布于茜草科、玄参科、唇形科、龙胆科等植物中，具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降血糖等药理作用。栀子富含环烯醚萜类成分，近年来临

床应用过程中发现栀子除了具有腹泻、呕吐等不良反应外^[111]，还具有潜在的肾毒性。

栀子苷 (geniposide) 是从茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 中分离得到的环烯醚萜类成分，是栀子中的主要成分，具有保肝利胆、降血糖、抗动脉粥样硬化、抗抑郁等作用，近年来发现栀子苷具有肝毒性和肾毒性^[112]。王波等^[113]研究表明，大鼠 ig 给予栀子苷后，光镜下发现肾曲管不同程度肿胀，管腔内可见淡粉色物质沉积，集合管可见蛋白性物质渗出，间质有大量炎症细胞浸润，提示栀子苷具有肾毒性。Li 等^[114]进一步研究表明，大鼠 ig 栀子苷后，血清肌酐和尿素氮增加，超氧化物歧化酶和还原性谷胱甘肽活性降低，机制研究发现炎症通路蛋白水平升高，进而促进细胞凋亡产生肾毒性。

综上，将具有肾毒性萜类成分的分类、试验对象和毒性表现及机制进行总结，见表 3。

表 3 代表性具肾毒性萜类成分及其肾毒性表现和机制

Table 3 Representative nephrotoxic terpenoids and their nephrotoxic manifestations and mechanisms

类别	毒性成分	实验对象	毒性表现及机制
三萜类	24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B	HK-2 细胞	24-乙酰泽泻醇 A、B 能够提高 HK-2 细胞中肾毒性生物标志物的 mRNA 和蛋白表达水平，抑制 HK-2 细胞磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路，诱导细胞凋亡 ^[94]
二萜类	穿心莲内酯	HK-2 细胞	可显著抑制 HK-2 细胞增殖，诱导细胞凋亡，降低超氧化物歧化酶活性，增加丙二醛含量，并通过内质网应激和炎症反应诱导产生肾脏毒性 ^[100]
三萜类	商陆皂苷甲	肾 3D 类器官	损伤肾小球足细胞和近端小管内皮细胞，诱导产生肾毒性生物标志物和炎症细胞因子 ^[98]
二萜类	苍术苷	大鼠	可致大鼠近端小管发生病变，并伴有蛋白尿、丙酮尿等症状 ^[103] ，通过抑制线粒体呼吸导致细胞能量损失，进而降低代谢功能，最终导致细胞死亡 ^[104]
	黄独素 B	大鼠	可导致大鼠肾小管坏死 ^[78]
	雷公藤甲素	大鼠	使黄嘌呤和尿素过度消耗，导致体内氧化应激释放大量活性氧，Toll 样受体信号通路激活促使核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 磷酸化，引起炎症反应 ^[110]
环烯醚萜类	栀子苷	大鼠	使大鼠肾曲管不同程度肿胀，管腔内可见淡粉色物质沉积，集合管可见蛋白性物质渗出，间质有大量炎症细胞浸润 ^[113]

4 具有肾毒性的其他类成分及其毒性机制

通过文献检索发现，除了马兜铃酸类、生物碱类、萜类外，其他类成分包括杂萜类（如补骨脂酚）、蒽醌类（如芦荟大黄素、大黄素、大黄酸）、香豆素类（如蛇床子素、欧前胡素）、强心苷类（如杠柳毒苷）、芳基萘内酯型木脂素类（如鬼臼毒素）、双黄酮类（如金松双黄酮）也具有肾毒性，上述代表性

毒性成分化学结构见图 5。

4.1 杂萜类

杂萜类化合物在生源上是由甲戊二羟酸途径与其他生物合成途径偶联重组生成的一类天然产物，广泛分布于动植物、细菌和真菌中，因结构复杂多样和生物活性显著而吸引了众多学者的关注。补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 应用历史悠久，具有抗抑郁、抗

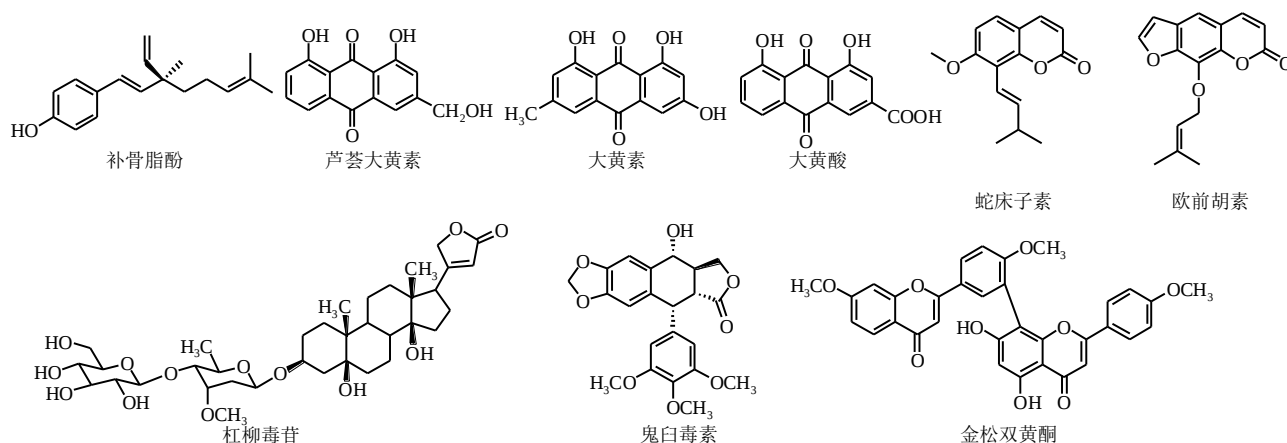


图 5 代表性具肾毒性蒽醌、蒽醌、香豆素及其他类成分化学结构

Fig. 5 Structures of representative meroterpene, anthraquinones, coumarins and other components with nephrotoxicity

肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌等多种药理作用，为临床上常用的补益药和白癜风治疗药物。作为补益药和白癜风治疗药物，因服药时间较长，体内累积药量较多，导致近年来补骨脂及其制剂临床不良反应和肝肾毒性报道日益增多^[115]。补骨脂注射液常见的不良反应包括头晕、头痛、过敏反应、视力模糊等，补骨脂口服制剂（如白蚀丸）不良反应主要集中于肝脏毒性^[115]。进一步研究表明，补骨脂除了过敏反应和肝脏毒性外，还具有肾脏毒性，而补骨脂中的杂萜类成分补骨脂酚可能为潜在的肾毒性成分。

补骨脂酚 (bakuchiol) 是从豆科补骨脂属植物补骨脂中分离得到的杂萜类成分。生物合成途径研究表明，补骨脂酚是由桂皮酸-甲戊二羟酸复合途径合成，即通过对羟基桂皮酸脱羧并与焦磷酸香叶酯偶联重组而成^[116]。补骨脂酚具有降血糖、肝保护、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老等药理作用，已广泛应用于抗粉刺化妆品、漱口水等日用化工领域，而在糖尿病、肝硬化、乳腺癌、骨质疏松症等疾病的治疗方面具有极大的开发价值，尤其是利用补骨脂酚的雌激素样作用治疗雌激素缺乏引起的疾病，已得到了研究者的广泛关注^[116]。补骨脂酚毒性研究表明，大剂量补骨脂酚对小鼠肾脏、HK-2 细胞具有毒性作用。张玉顺等^[117]开展了补骨脂酚对小鼠的亚急性毒性实验，发现补骨脂酚对小鼠肾脏具有一定毒性，表现为肾曲管呈囊状扩张、肾小球毛细血管丛纤维化、包曼氏囊内出现蛋白质及红细胞渗出物、曲管腔内出现颗粒管型和蛋白管型等。江芳等^[118]开展了补骨脂酚对 HK-2 细胞的毒性及其机制研究，发现其对 HK-2 细胞具有明显的毒性，表现为细胞收缩、变小变圆、破裂脱落等，补骨脂酚

对 HK-2 细胞毒性机制可能为损伤细胞膜、诱发细胞凋亡、抑制细胞内 DNA 合成等。上述研究结果提示在控制补骨脂的质量时，除了要求补骨脂素和异补骨脂素的总含量达标外，还应控制补骨脂中补骨脂酚的含量，以避免补骨脂酚含量过高而出现肾脏毒性。

4.2 蒽醌类

蒽醌类成分是天然醌类成分中数量最多也是最重要的一类，主要分布于蓼科、豆科、茜草科、鼠李科、玄参科、百合科等植物中。蒽醌类成分是大黄、芦荟、决明子、何首乌、虎杖、番泻叶等常用中药的主要活性成分，具有泻下、降血压、调节血脂等多种药理作用。近年来，含蒽醌类成分的中药及其制剂除了药用外，还广泛应用于保健食品领域。据统计，国产保健食品目录中含决明子的保健食品约 450 种，含何首乌的保健食品约 300 种，含芦荟的保健食品约 250 种，含大黄的保健食品约 70 种，上述保健食品广泛应用于辅助调血脂、降血压、降血糖及减肥等领域^[119]。随着蒽醌类成分在临床中及保健食品领域长期广泛应用，含有该类成分的中药引起的不良反应报道日益增加，蒽醌类成分的安全性问题引起了学者的广泛关注。据报道，长期或大剂量服用含有蒽醌类成分的中药或保健食品会产生明显的肝毒性、肾毒性、肠毒性、肺毒性、脾毒性和睾丸毒性^[119]。

4.2.1 芦荟大黄素 (aloe-emodin) 芦荟大黄素是从蓼科大黄属植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill.、蓼属植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.、百合科芦荟属植物库拉索芦荟 *Aloe barbadensis* Miller、豆科决明属植物狭叶番泻 *Cassia angustifolia*

Vahl 和钝叶决明 *C. obtusifolia* L. 等植物中分离得到的蒽醌类成分, 是大黄、虎杖、芦荟、番泻叶、决明子中的主要成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗菌、抗寄生虫和神经保护作用^[120]。李彦桥等^[121]研究发现芦荟大黄素可对小鼠肾脏造成明显损伤, 表现为血清肌酐、尿素氮、丙二醛含量升高和超氧化物歧化酶活性降低等, 推测毒性机制为氧化应激、细胞凋亡、间质纤维化等。Zhu 等^[122]采用 MTT 试验、Hoechst 染色、透射电镜观察等方法, 发现芦荟大黄素能够通过触发内质网应激信号通路抑制 HK-2 细胞增殖并诱导凋亡。

4.2.2 大黄素 (emodin) 大黄素是从药用大黄、虎杖、库拉索芦、狭叶番泻和钝叶决明等植物中分离得到的蒽醌类成分, 具有抗病毒、抗菌、抗过敏、抗骨质疏松、抗糖尿病、免疫抑制、神经保护等多种药理作用^[123]。黄婉奕等^[124]研究发现大黄素长期大剂量给药对小鼠肾脏产生一定毒性, 表现为肾小管上皮细胞肿胀、肾小管管腔中蛋白管型、充血和淋巴细胞小灶性增生明显等, 推测毒性机制为氧化应激触发炎症反应, 进而导致细胞凋亡。Cao 等^[125]研究表明, 大黄素可对 HK-2 细胞的形态和骨架造成一定的损伤, 并可显著改变肾毒性生物标志物 *N*-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶和肾损伤分子-1 的水平, 且毒性程度与大黄素的剂量呈正相关。

4.2.3 大黄酸 (rhein) 大黄酸是从药用大黄、虎杖、库拉索芦、狭叶番泻和钝叶决明等植物中分离得到的蒽醌类成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌等多种药理作用^[126]。胡樱凡等^[127]研究表明, 大黄酸长期大剂量给药会对小鼠肾脏产生一定毒性, 表现为肾小管管腔出现蛋白管型、肾小球和肾间质毛细血管充血、肾小管上皮细胞肿胀伴随淋巴细胞小灶性增生等, 毒性机制可能为抗氧化系统失衡诱发过度氧化, 最终诱导细胞凋亡。

4.3 香豆素类

香豆素类成分从结构上可看成是顺式邻羟基桂皮酸脱水形成的内酯, 基本母核为苯骈 α -吡喃酮, 绝大多数在 C-7 位有羟基或烃基, 具有芳香气味, 广泛分布于伞形科植物如蛇床子、白芷、北沙参、当归、独活、羌活, 亦有少数存在于微生物 (如黄曲霉菌、假蜜环菌等) 中, 广泛应用于医药、化妆品、清洁剂及食品调味剂领域^[128]。香豆素类成分合成简单, 生物利用度高, 药理作用广泛, 已得到了药物研究学者的重点关注。但同时发现香豆素类成

分具有明显的毒性, 毒性反应具有明显的种属差异和代谢差异^[128]。据报道, 部分香豆素类成分对肝脏药物代谢酶即细胞色素 P450 酶有抑制作用, 合并其他药物联合使用时易导致药物-药物相互作用而产生不良反应^[129]。另外, 香豆素类成分在体内可发生代谢活化, 产生的亲电反应性中间体不但可与细胞色素 P450 发生共价结合, 还可共价修饰体内 DNA 和蛋白质等生物大分子, 进而产生一系列毒副作用, 包括肝毒性、光毒性、肺毒性、遗传毒性等^[129]。除了上述毒副作用外, 近年研究表明香豆素类成分还可通过影响肾脏中 OCT 或 OAT 的表达而产生肾毒性。

4.3.1 蛇床子素 (osthole) 蛇床子素又名甲氧基欧芹酚或欧芹酚甲醚, 是从伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 中分离得到的香豆素类成分, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗骨质疏松、神经保护、驱虫等多种药理作用, 近年来在医药和农药领域的研究进展显著^[130]。虽然有学者认为蛇床子素不存在明显的毒副作用^[131], 但随着蛇床子素长期广泛应用和研究不断深入, 发现蛇床子素具有一定的肾毒性。Shokoohinia 等^[132]开展了蛇床子素的急性毒性和亚慢性毒性实验, 发现小鼠 ig 蛇床子素后血清肌酐和尿素氮升高, 组织病理学研究显示蛇床子素可损伤小鼠肾脏, 具体表现为管周毛细管充血、肾实质出血、小管轻度扩张、间质炎性细胞浸润等。

4.3.2 欧前胡素 (imperatorin) 欧前胡素是从伞形科当归属植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 和当归 *A. sinensis* (Oliv.) Diels、珊瑚菜属植物珊瑚菜 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq.、羌活属植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 中分离得到的香豆素类成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌、镇痛、扩张血管等多种药理作用^[133]。近年来研究表明欧前胡素具有一定的肾毒性。Wang 等^[134]研究了欧前胡素对小鼠肾脏有机离子转运体的影响, 发现欧前胡素可增加小鼠肾脏 OCT 和 OAT 的表达, 通过干扰内源性和外源性化合物的代谢、排泄和生物利用度产生肾毒性。

4.4 强心苷类

强心苷是存在于植物中的具有强心作用的甙类成分, 广泛分布于萝藦科、玄参科、夹竹桃科、百合科、十字花科、卫矛科等植物中, 临床上主要用于治疗充血性心力衰竭及某些心律失常, 在抗肿

瘤方面也有一定疗效^[135]。自 1785 年 Withering 使用洋地黄叶治疗水肿以来, 已从 10 余个科 100 余种植物中发现了强心苷类成分, 越来越多的来源于植物或半合成的强心苷类药物包括毛花苷丙、地高辛、洋地黄毒苷、铃兰毒苷、毒毛旋花子苷等被应用于临床。强心苷类药物疗效显著, 但治疗安全范围狭窄且不易控制, 作用机制复杂, 可能出现蓄积毒性, 临床应用不当极易引起毒副作用, 严重者甚至危及生命。强心苷类药物毒性表现包括胃肠道反应如恶心、呕吐等, 神经系统症状如视觉异常、视力模糊、复视、眩晕等, 心脏毒性如心律失常等^[136]。近年来研究表明, 强心苷类成分除了胃肠毒性、神经毒性、心脏毒性外, 还具有肾脏毒性。

杠柳毒苷 (periplocin) 是从萝藦科杠柳属植物杠柳 *Periploca sepium* Bge. 中分离得到的强心苷类成分, 是香加皮中的主要活性和毒性成分, 具有强心、祛风湿、抗肿瘤、杀虫等多种药理作用^[137]。杠柳毒苷强心作用明显、起效迅速, 但长时间或大剂量使用会造成器官毒性, 主要包括心脏毒性和肝脏毒性, 严重时可致人死亡。近年来研究发现杠柳毒苷除心脏毒性和肝脏毒性外, 还具有肾脏毒性。黄伟等^[138]研究发现香加皮可对大鼠肾小球、肾小管造成明显损伤, 表现为肾小球、肾小管呈现不同程度的嗜酸性病变, 个别小球重度萎缩, 玻璃样变性、间质充血等。徐鑫等^[139]进一步研究了香加皮毒性与杠柳毒苷含量的相关性, 发现杠柳毒苷含量高低与香加皮毒性大小有较强的相关性, 明确了香加皮主要毒性成分为杠柳毒苷。然而, 《中国药典》2020 年版中香加皮药材含量测定项下选择的指标成分为 4-甲氧基水杨醛, 既不是强心药效成分, 也不是毒性成分, 难以起到真正控制香加皮质量的作用, 因此, 笔者建议对香加皮中毒性成分杠柳毒苷进行限量检查, 以保证香加皮临床应用的安全性和有效性。

4.5 芳基萘内酯型木脂素类

芳基萘内酯型木脂素常以苷元或苷的形式存在于小檗科、爵床科、橄榄科、马鞭草科、大戟科等植物中, 具有较强的抗肿瘤、抗病毒和抗菌活性, 已成为药学工作者研究的重点和热点。芳基萘内酯型木脂素以鬼臼毒素为代表, 其衍生物依托泊苷和替尼泊苷已于 20 世纪 80 年代应用于临床, 对乳腺癌、小细胞肺癌、睾丸癌、淋巴瘤、儿童白血病等多种癌症有良好的治疗效果^[140]。徐祥等^[141]研究发现芳基萘内酯型木脂素类成分可引起大鼠脑神经

元、心脏、肝脏、肾脏等组织病理学发生改变, 表现为脑神经元胞质疏松、大部分尼氏小体消失, 心肌细胞肿胀、润盘、横纹结构消失, 肝细胞水肿、气球样变, 肾近曲小管上皮细胞肿胀、管腔内见蛋白质样红色淡染物质, 且对上述组织的毒性作用与剂量呈正相关。

鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 是从小檗科鬼臼属植物八角莲 *Dysosma versipellis* (Hance) M. Cheng ex Ying 和桃儿七属植物桃儿七 *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) Ying 中分离得到的芳基萘内酯型木脂素类成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌和免疫抑制等多种药理作用^[142]。鬼臼毒素因其显著的抗肿瘤活性得到了学者们的广泛关注, 然而鬼臼毒素的不良反应限制了其临床应用, 不良反应主要包括胃肠毒性、神经毒性、脱发、骨髓抑制等^[143]。近年研究表明, 除了上述不良反应外, 鬼臼毒素还具有肾脏毒性。Kong 等^[144]研究发现, 大鼠 ig 鬼臼毒素后产生了明显的肾脏损伤, 表现为肾小管上皮细胞肿胀、细胞质松散、血管周围淋巴细胞浸润、集合管扩张等, 并采用代谢组学和转录组学方法推测了鬼臼毒素的毒性机制, 发现毒性机制涉及甘油磷脂酰胆碱代谢、花生四烯酸代谢、能量代谢、酪氨酸代谢、色氨酸代谢等。

4.6 双黄酮类

双黄酮是由 2 分子黄酮或 2 分子二氢黄酮或 1 分子黄酮和 1 分子二氢黄酮通过 C-C 键或 C-O-C 键或 C-C-C 键连接而成的对称或不对称结构的化合物, 其中最常见的是 C-C 键连接, 包括 3',8"-双黄酮、3,8"-双黄酮、8,8"-双黄酮型。双黄酮是裸子植物的特征性成分, 广泛分布于银杏、红豆杉、罗汉松等植物中, 具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、心血管保护等多种药理作用, 与单黄酮相比, 双黄酮生物活性更高, 应用前景更好^[145]。一般认为黄酮类成分安全无毒副作用, 且对顺铂所致的大鼠肾脏损伤有保护作用^[146], 然而, 近年来研究表明, 部分双黄酮类成分如金松双黄酮确有肾脏毒性。

金松双黄酮 (sciadopitysin) 是从银杏科银杏属植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 中分离得到的双黄酮类成分, 具有抗炎、抗氧化、心血管保护、神经保护作用^[147]。Lin 等^[148]首次报道了 2 例由金松双黄酮引起的急性肾衰竭病例, 表现为尿液呈黄色, 血清肌酐、尿素氮升高, 肾活检显示急性间质性肾炎伴随急性肾小管坏死。Li 等^[149]通过体内外实验进一

步研究了金松双黄酮的肾脏毒性，发现金松双黄酮可剂量相关方式降低 HK-2 细胞的活力，提示金松双黄酮有潜在的肾毒性；另外，金松双黄酮可引起小鼠急性肾损伤，主要病变为肾小管、肾小球和间质损伤，作用机制可能是升高肾脏组织中促凋亡蛋

白 Bax 表达，抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平不变，凋亡参与了金松双黄酮诱导的肾毒性。

综上，将具有肾毒性的杂萜类、蒽醌类、香豆素类、强心苷类、芳基萘内酯型木脂素类、双黄酮类成分、试验对象和毒性表现及机制进行总结，见表 4。

表 4 代表性具肾毒性杂萜、蒽醌、香豆素和其他类成分及其肾毒性表现和机制

Table 4 Representative meroterpene, anthraquinones, coumarins and other components with nephrotoxicity and their nephrotoxic manifestations and mechanisms

类别	毒性成分	实验对象	毒性表现及机制
杂萜类	补骨脂酚	小鼠	可使小鼠肾小球毛细血管纤维化、肾曲管扩张、曲管腔内出现颗粒管型和蛋白管型等 ^[117]
蒽醌类	芦荟大黄素	小鼠	氮、丙二醛含量升高、超氧化物歧化酶活性降低等，推测毒性机制为氧化应激、细胞凋亡、间质纤维化等 ^[121]
	大黄素	小鼠	可对小鼠肾脏产生毒性，表现为肾小管上皮细胞肿胀、肾小管管腔中蛋白管型、充血和淋巴细胞小灶性增生明显等，推测机制为氧化应激触发炎症反应进而导致细胞凋亡 ^[124]
	大黄酸	小鼠	可对小鼠肾脏产生毒性，表现为肾小管管腔出现蛋白管型，肾小球和肾间质毛细血管充血，肾小管上皮细胞肿胀伴随淋巴细胞小灶性增生，毒性机制可能为抗氧化系统失衡，诱导细胞凋亡 ^[127]
香豆素类	蛇床子素	小鼠	可损伤小鼠肾脏功能，使管周毛细管充血、肾实质出血、小管轻度扩张、间质炎性细胞浸润等 ^[132]
	欧前胡素	小鼠	可增加小鼠有机阳离子转运体 1 (organic cation transporter 1, OCT1)、OCT2 和 OAT3 的表达，进而产生肾毒性 ^[134]
双黄酮类	金松双黄酮	小鼠	可引起小鼠急性肾损伤，主要病变为肾小管、肾小球和间质损伤，凋亡参与了金松双黄酮诱导的肾毒性 ^[149]
强心苷类	杠柳毒苷	大鼠	可对大鼠肾小球、肾小管造成明显损伤，表现为肾小球、肾小管呈现不同程度的嗜酸性病变，个别小球重度萎缩，玻璃样变性、间质充血等 ^[138]
芳基萘内酯型木脂素	鬼臼毒素	大鼠	肾小管上皮细胞肿胀、细胞质松散、血管周围淋巴细胞浸润等 ^[144]

5 结语

中药在我国用于临床已有 2000 余年的历史，大部分国人认为中药天然、绿色、安全、无毒副作用，但近年来越来越多的研究表明，中药品种繁多、成分复杂，某些成分具有潜在的肾毒性，可对肾脏造成损伤。本文对常用中药的肾毒性成分、来源中药、毒性表现及毒性机制进行了总结，发现有有机酸类(如马兜铃酸)、双苄基异喹啉类生物碱(如蝙蝠葛碱、粉防己碱)、单萜吲哚类生物碱(如马钱子碱)、吲哚喹啉类生物碱(如吴茱萸碱)、C₁₉-二萜生物碱(如乌头碱)、吡啶类生物碱(如槟榔碱)、苯丙胺类生物碱(如麻黄碱)、吡咯里西啶类生物碱(如野百合碱)、喹诺里西啶类生物碱(如槐定碱)、三萜类(如 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、商陆皂苷

甲)、二萜类(如穿心莲内酯、苍术苷、黄独素 B、雷公藤甲素)、环烯醚萜类(如栀子苷)、杂萜类(如补骨脂酚)、蒽醌类(如芦荟大黄素、大黄素、大黄酸)、香豆素类(如蛇床子素、欧前胡素)、强心苷类(如杠柳毒苷)、芳基萘内酯型木脂素类(如鬼臼毒素)、双黄酮类(如金松双黄酮)均具有肾毒性，毒性机制涉及内质网应激、氧化应激、马兜铃酸-DNA 加合物的形成、细胞凋亡、炎症反应、纤维化、有机离子转运体介导的肾近端小管毒性、肾结石等。上述肾毒性成分涉及马兜铃属、细辛属、蝙蝠葛属、千金藤属、马钱属、吴茱萸属、乌头属、槟榔属、麻黄属、千里光属、槐属、棘豆属、山豆根属、泽泻属、商陆属、穿心莲属、苍耳属、苍术属、薯蓣属、雷公藤属、栀子属、补骨脂属、大黄属、芦荟

属、决明属、蛇床属、当归属、杠柳属、鬼臼属、银杏属等 30 个属 50 余种常用中药。建议药品质量管理部门和质量标准制定人员研究制订常用中药品种上述肾毒性成分的限量检查项，以确保常用中药的安全合理应用。另外，为避免肾毒性事件的发生，临床医生及普通民众均应重点关注含有上述肾毒性成分的常用中药，尤其是长期或大剂量服用时。

近年来，随着中药的广泛应用和研究的不断深入，中药肾毒性问题已引起国内外学者的广泛重视。同时，中药肾毒性研究方法不断发展，极大地推动了该领域研究的广度和深度。高内涵分析技术能够在细胞结构和功能完整的前提下，同时检测药物对细胞形态、生长、分化、凋亡、代谢和信号转导等多个环节的影响，从单一试验中获得基因、蛋白、细胞成分相关的信息，可实现中药化学成分肾毒性的早期、快速、高通量检测，为中药肾毒性筛选提供了更加方便、快捷的方法^[150]。肾脏类器官是由于细胞在体外培养获得且与肾脏组织结构和功能相似的一种 3D 细胞模型，与传统的 2D 细胞相比，3D 肾脏类器官保留了肾脏组织结构和生物信息，已被证明是最接近体内生理环境的体外研究模型，现已被应用于中药肾毒性检测和肾毒性机制研究^[151]。重视中药肾毒性问题、开发中药肾毒性检测方法、推广中药肾毒性评价技术、深入开展中药肾毒性成分和肾损伤机制研究，可进一步推动中药产业化、现代化、国际化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang B, Xie Y, Guo M J, *et al*. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(10): 1605-1611.
- [2] 郭晓, 王萌, 朱彦, 等. 中药肾毒性机制研究现状及评价方法研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(23): 3581-3591.
- [3] 冯雪, 方赛男, 高雨鑫, 等. 中药肾毒性国内外研究现状 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 417-424.
- [4] Griffin B R, Faubel S, Edelstein C L. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(2): 213-226.
- [5] Kiliś-Pstrusińska K, Wiela-Hojeńska A. Nephrotoxicity of herbal products in Europe-a review of an underestimated problem [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4132.
- [6] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力, 等. 中药肾毒性的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(5): 390-396.
- [7] 吴松寒. 木通所致急性肾衰竭 2 例报告 [J]. *江苏中医*, 1964, 5(10): 12-13.
- [8] 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(8842): 387-391.
- [9] Pena J M, Borrás M, Ramos J, *et al*. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(7): 1359-1360.
- [10] Tanaka A, Nishida R, Sawai K, *et al*. Traditional remedy-induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function [J]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1997, 39(8): 794-797.
- [11] Stengel B, Jones E. End-stage renal insufficiency associated with Chinese herbal consumption in France [J]. *Nephrologie*, 1998, 19(1): 15-20.
- [12] Lord G M, Tagore R, Cook T, *et al*. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK [J]. *Lancet*, 1999, 354(9177): 481-482.
- [13] Meyer M M, Chen T P, Bennett W M. Chinese herb nephropathy [J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2000, 13(4): 334-337.
- [14] Krumme B, Endmeir R, Vanhaelen M, *et al*. Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal 'remedy' containing aristolochic acid [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(2): 400-402.
- [15] Lee S, Lee T, Lee B, *et al*. Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid [J]. *Nephrology*, 2004, 9(3): 126-129.
- [16] Chau W, Ross R, Li J Y, *et al*. Nephropathy associated with use of a Chinese herbal product containing aristolochic acid [J]. *Med J Aust*, 2011, 194(7): 367-368.
- [17] Michl J, Jennings H M, Kite G C, *et al*. Is aristolochic acid nephropathy a widespread problem in developing countries? A case study of *Aristolochia indica* L. in Bangladesh using an ethnobotanical-phytochemical approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 235-244.
- [18] Han J Y, Xian Z, Zhang Y S, *et al*. Systematic overview of aristolochic acids: Nephrotoxicity, carcinogenicity, and underlying mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 648.
- [19] 米士丽, 施海蔚, 谭力, 等. 9 种含马兜铃酸类毒性物质中药材中马兜铃酸类成分的定性定量分析 [J]. *药学报*, 2021, 56(7): 1980-1987.
- [20] 武营雪, 刘静, 戴忠, 等. 天然马兜铃内酰胺的安全性和药理活性研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(16): 1305-1315.

- [21] Kumar V, Poonam, Prasad A K, *et al.* Naturally occurring aristolactams, aristolochic acids and dioxoaporphines and their biological activities [J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20(6): 565-583.
- [22] Michl J, Ingrouille M J, Simmonds M S, *et al.* Naturally occurring aristolochic acid analogues and their toxicities [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(5): 676-693.
- [23] 田婧卓, 刘素彦, 高月, 等. 论含马兜铃酸中药的风险评估、安全用药与科学监管: 马兜铃酸种类不同毒性各异, 检控马兜铃酸 I/II 是关键 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14): 3693-3700.
- [24] 张良, 杨召聪, 顾亚琴, 钱知知, 许立. 马兜铃酸 I 致大鼠肾损伤后血清 miRNA 差异表达的研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1903-1907.
- [25] 李恒, 刘志红, 裘奇, 等. 马兜铃酸-I 所致大鼠急性肾损伤的实验研究 [J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(1): 53-55.
- [26] Dickman K G, Sweet D H, Bonala R, *et al.* Physiological and molecular characterization of aristolochic acid transport by the kidney [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 588-597.
- [27] Balachandran P, Wei F, Lin R C, *et al.* Structure activity relationships of aristolochic acid analogues: Toxicity in cultured renal epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1797-1805.
- [28] Bravo R, Parra V, Gatica D, *et al.* Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: Dynamics and metabolic integration [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 301: 215-290.
- [29] Yan M J, Shu S Q, Guo C Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury [J]. *Ann Med*, 2018, 50(5): 381-390.
- [30] Taniguchi M, Yoshida H. Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(4): 345-350.
- [31] Zhu S H, Wang Y, Jin J, *et al.* Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid I-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(5): 663-671.
- [32] Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organ J*, 2012, 5(1): 9-19.
- [33] Daenen K, Andries A, Mekahli D, *et al.* Oxidative stress in chronic kidney disease [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(6): 975-991.
- [34] Yu F Y, Wu T S, Chen T W, *et al.* Aristolochic acid I induced oxidative DNA damage associated with glutathione depletion and ERK1/2 activation in human cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(4): 810-816.
- [35] Romanov V, Whyard T C, Waltzer W C, *et al.* Aristolochic acid-induced apoptosis and G₂ cell cycle arrest depends on ROS generation and MAP kinases activation [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(1): 47-56.
- [36] Wu T K, Wei C W, Pan Y R, *et al.* Vitamin C attenuates the toxic effect of aristolochic acid on renal tubular cells via decreasing oxidative stress-mediated cell death pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6086-6092.
- [37] Pozdzik A A, Salmon I J, DeBelle F D, *et al.* Aristolochic acid induces proximal tubule apoptosis and epithelial to mesenchymal transformation [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(5): 595-607.
- [38] Lord G M, Cook T, Arlt V M, *et al.* Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy [J]. *Lancet*, 2001, 358(9292): 1515-1516.
- [39] Stiborová M, Martínek V, Frei E, *et al.* Enzymes metabolizing aristolochic acid and their contribution to the development of aristolochic acid nephropathy and urothelial cancer [J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(6): 695-705.
- [40] Arlt V M, Stiborova M, Schmeiser H H. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: A review [J]. *Mutagenesis*, 2002, 17(4): 265-277.
- [41] Rosenquist T A, Grollman A P. Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease [J]. *DNA Repair*, 2016, 44: 205-211.
- [42] Lord G M, Hollstein M, Arlt V M, *et al.* DNA adducts and p53 mutations in a patient with aristolochic acid-associated nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(4): e11-e17.
- [43] Okada H, Watanabe Y, Inoue T, *et al.* Transgene-derived hepatocyte growth factor attenuates reactive renal fibrosis in aristolochic acid nephrotoxicity [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(12): 2515-2523.
- [44] Hsin Y H, Cheng C H, Tzen J T, *et al.* Effect of aristolochic acid on intracellular calcium concentration and its links with apoptosis in renal tubular cells [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(12): 2167-2177.
- [45] Qi X M, Cai Y, Gong L K, *et al.* Role of mitochondrial permeability transition in human renal tubular epithelial cell death induced by aristolochic acid [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 222(1): 105-110.
- [46] Liu M C, Maruyama S, Mizuno M, *et al.* The nephrotoxicity of *Aristolochia manshuriensis* in rats is attributable to its aristolochic acids [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2003, 7(3): 186-194.
- [47] Declèves A É, Jadot I, Colombaro V, *et al.* Protective effect of nitric oxide in aristolochic acid-induced toxic acute

- kidney injury: An old friend with new assets [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(1): 193-206.
- [48] Zhou L, Fu P, Huang X R, *et al.* Activation of p53 promotes renal injury in acute aristolochic acid nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 31-41.
- [49] Depierreux M, van Damme B, Vanden Houte K, *et al.* Pathologic aspects of a newly described nephropathy related to the prolonged use of Chinese herbs [J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 24(2): 172-180.
- [50] Pozdzik A A, Salmon I J, Husson C P, *et al.* Patterns of interstitial inflammation during the evolution of renal injury in experimental aristolochic acid nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(8): 2480-2491.
- [51] Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Steiger S, *et al.* Aristolochic acid I determine the phenotype and activation of macrophages in acute and chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12169.
- [52] Pozdzik A A, Berton A, Schmeiser H H, *et al.* Aristolochic acid nephropathy revisited: A place for innate and adaptive immunity? [J]. *Histopathology*, 2010, 56(4): 449-463.
- [53] Li J, Zhang Z W, Wang D R, *et al.* TGF- β 1/Smads signaling stimulates renal interstitial fibrosis in experimental AAN [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2009, 29(5): 280-285.
- [54] Pozdzik A A, Giordano L, Li G, *et al.* Blocking TGF- β signaling pathway preserves mitochondrial proteostasis and reduces early activation of PDGFR β^+ pericytes in aristolochic acid induced acute kidney injury in wistar male rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0157288.
- [55] Meng X M, Tang P M K, Li J, *et al.* TGF- β /smad signaling in renal fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 82.
- [56] Lan H Y, Chung A C K. TGF- β /Smad signaling in kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2012, 32(3): 236-243.
- [57] Zhou L, Fu P, Huang X R, *et al.* Mechanism of chronic aristolochic acid nephropathy: Role of Smad3 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(4): F1006-F1017.
- [58] Babu E, Takeda M, Nishida R, *et al.* Interactions of human organic anion transporters with aristolochic acids [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113(2): 192-196.
- [59] Bakhia N, Arlt V M, Bahn A, *et al.* Molecular evidence for an involvement of organic anion transporters (OATs) in aristolochic acid nephropathy [J]. *Toxicology*, 2009, 264(1/2): 74-79.
- [60] Zeng Y, Zhang R, Wu J, *et al.* Organic anion transporter 1 (OAT1) involved in renal cell transport of aristolochic acid I [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(8): 759-770.
- [61] Xue X, Gong L K, Maeda K, *et al.* Critical role of organic anion transporters 1 and 3 in kidney accumulation and toxicity of aristolochic acid I [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(6): 2183-2192.
- [62] Zhang H, Wang X M, Guo Y Q, *et al.* Thirteen bisbenzylisoquinoline alkaloids in five Chinese medicinal plants: Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacokinetic and toxicity studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113566.
- [63] 喻瑛瑛, 邵佳, 魏金霞, 等. 北豆根中生物碱类成分及其药理作用研究进展 [J]. *中药材*, 2019, 42(10): 2453-2461.
- [64] 张丽美, 杨倩, 钱晓路, 等. 北豆根不同组分大鼠长期毒性实验研究 [J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(3): 129-134.
- [65] 周倩, 金若敏, 姚广涛. 蝙蝠葛碱体外肝肾细胞毒性的初步研究 [J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(10): 580-583.
- [66] Zhang Y L, Qi D L, Gao Y Q, *et al.* History of uses, phytochemistry, pharmacological activities, quality control and toxicity of the root of *Stephania tetrandra* S. Moore: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112995.
- [67] Yuan S Y, Yang C R, Cheng C L, *et al.* Comparative nephrotoxicity of aristolochic acid and tetrandrine *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Toxicol*, 2011, 30(1): 35-46.
- [68] 吴小娟, 马凤森, 郑高利, 等. 马钱子喹啉类生物碱毒性研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 231-235.
- [69] Lu L, Huang R, Wu Y, *et al.* Brucine: A review of phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 377.
- [70] Naik B S, Chakrapani M. A rare case of brucine poisoning complicated by rhabdomyolysis and acute renal failure [J]. *Malays J Pathol*, 2009, 31(1): 67-69.
- [71] Gu L Q, Wang X F, Liu Z Z, *et al.* A study of *Semen Strychni*-induced renal injury and herb-herb interaction of *Radix Glycyrrhizae* extract and/or *Rhizoma Ligustici* extract on the comparative toxicokinetics of strychnine and brucine in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68: 226-233.
- [72] Liu F, Wang X L, Han X, *et al.* Cytotoxicity and DNA interaction of brucine and strychnine—Two alkaloids of *Semen Strychni* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 77: 92-98.
- [73] 陈洋, 董嘉皓, 李斐, 等. 吴茱萸毒性概述与思考 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(9): 2215-2217.
- [74] Luo C D, Ai J W, Ren E F, *et al.* Research progress on evodiamine, a bioactive alkaloid of *Evodiae Fructus*: Focus on its anti-cancer activity and bioavailability (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1327.
- [75] 周倩, 金若敏, 姚广涛. 吴茱萸中 4 种单体成分致肾细胞毒性的初步研究 [J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(1): 1-5.
- [76] Gao Y B, Fan H, Nie A Z, *et al.* Aconitine: A review of its

- pharmacokinetics, pharmacology, toxicology and detoxification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115270.
- [77] 李伶. 附子及其主要毒性成分对大鼠毒性的代谢组学研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [78] Ma Z, Cao X X, Guo X, *et al.* Establishment and validation of an *in vitro* screening method for traditional Chinese medicine-induced nephrotoxicity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2461915.
- [79] 曾薇, 古桂花, 李建新, 等. 槟榔碱的肾毒性实验研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(6): 6-8.
- [80] Liu Y J, Peng W, Hu M B, *et al.* The pharmacology, toxicology and potential applications of arecoline: A review [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(11): 2753-2760.
- [81] Hsu Y H, Liu W H, Chen W, *et al.* Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: A retrospective 7-year study in Taiwan [J]. *Nephrology*, 2011, 16(8): 751-757.
- [82] Lin S H, Chiou S J, Ho W T, *et al.* Arecoline-induced profibrotic proteins in LLC-PK1 cells are dependent on c-Jun N-terminal kinase [J]. *Toxicology*, 2016, 344/345/346: 53-60.
- [83] Zhang B M, Wang Z B, Xin P, *et al.* Phytochemistry and pharmacology of genus *Ephedra* [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(11): 811-828.
- [84] From the Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with ephedrine-containing products: Texas, December 1993—September 1995 [J]. *JAMA*, 1996, 276(21): 1711-1712.
- [85] Powell T, Hsu F F, Turk J, *et al.* Ma-Huang strikes again: Ephedrine nephrolithiasis [J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(1): 153-159.
- [86] 王涛, 宋海波. 吡咯里西啶类生物碱肝毒性研究进展及风险分析 [J]. 医药导报, 2018, 37(9): 1033-1037.
- [87] Wang D M, Huang L F, Chen S L. *Senecio scandens* Buch.-Ham.: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and toxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 1-23.
- [88] Kurozumi T, Tanaka K, Kido M, *et al.* Monocrotaline-induced renal lesions [J]. *Exp Mol Pathol*, 1983, 39(3): 377-386.
- [89] Yao J, Li C G, Gong L K, *et al.* Hepatic cytochrome P450s play a major role in monocrotaline-induced renal toxicity in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(2): 292-300.
- [90] 余登香, 王淑娜, 傅月朦, 等. 山豆根中生物碱类成分的毒性及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 262-271.
- [91] Liang J J, Zhang P P, Zhang W, *et al.* Biological activities and secondary metabolites from *Sophora tonkinensis* and its endophytic fungi [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5562.
- [92] 史芳芸, 冯平, 苏永霞, 等. 槐定碱急性与亚急性毒性研究 [J]. 动物医学进展, 2020, 41(5): 44-50.
- [93] Shu Z H, Pu J, Chen L, *et al.* *Alisma orientale*: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(2): 227-251.
- [94] Wang C F, Feng L, Ma L, *et al.* Alisol A 24-acetate and alisol B₂₃-acetate induced autophagy mediates apoptosis and nephrotoxicity in human renal proximal tubular cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 172.
- [95] 赵筱萍, 陆琳, 张玉峰, 等. 泽泻中肾毒性成分的辨析研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 758-761.
- [96] 吕瑞华, 冯昭, 马添翼, 等. 商陆的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4798-4808.
- [97] 孙文学, 盛云华, 黄坚, 等. 商陆长期毒性及毒代动力学研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 145-153.
- [98] Gu S Y, Wu G S, Lu D, *et al.* Nephrotoxicity assessment of esculentoside A using human-induced pluripotent stem cell-derived organoids [J]. *Phytother Res*, 2023: 1-11.
- [99] Zeng B, Wei A L, Zhou Q, *et al.* Andrographolide: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and clinical trials and pharmaceutical researches [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 336-364.
- [100] Gu L L, Zhang X Y, Xing W M, *et al.* Andrographolide-induced apoptosis in human renal tubular epithelial cells: Roles of endoplasmic reticulum stress and inflammatory response [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 45: 257-264.
- [101] 谷丽丽, 邢文敏, 王一奇, 等. 穿心莲内酯及水溶性衍生物致 HK-2 细胞毒性筛选及亚硫酸氢钠穿心莲内酯相对毒性机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(3): 229-235.
- [102] Wang Q H, Kuang H X, Jiang H, *et al.* The fruits of *Xanthium sibiricum* Patr: A review on phytochemistry, pharmacological activities, and toxicity [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(4): 408.
- [103] Carpenedo F, Luciani S, Scaravilli F, *et al.* Nephrotoxic effect of atractyloside in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1974, 32(3): 169-180.
- [104] Obatomi D K, Bach P H. Atractyloside nephrotoxicity: *In vitro* studies with suspensions of rat renal fragments and precision-cut cortical slices [J]. *In Vitro Mol Toxicol*, 2000, 13(1): 25-36.
- [105] Guan X R, Zhu L, Xiao Z G, *et al.* Bioactivity, toxicity and detoxification assessment of *Dioscorea bulbifera* L.: A comprehensive review [J]. *Phytochem Rev*, 2017, 16(3):

- 573-601.
- [106] Tan R, Hu Z X, Zhou M Y, *et al.* Diosbulbin B: An important component responsible for hepatotoxicity and protein covalent binding induced by *Dioscorea bulbifera* L. [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154174.
- [107] Ji H N, Liu C, Tong N, *et al.* Metabonomic approaches investigate diosbulbin B-induced pulmonary toxicity and elucidate its underlying mechanism in male mice [J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(2): 272-276.
- [108] Lv H W, Jiang L P, Zhu M D, *et al.* The genus *Tripterygium*: A phytochemistry and pharmacological review [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104190.
- [109] Xi C, Peng S J, Wu Z P, *et al.* Toxicity of triptolide and the molecular mechanisms involved [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 90: 531-541.
- [110] Huang W, Liu C X, Xie L J, *et al.* Integrated network pharmacology and targeted metabolomics to reveal the mechanism of nephrotoxicity of triptolide [J]. *Toxicol Res*, 2019, 8(6): 850-861.
- [111] 高雨, 朱琦, 陈蕾蕾, 等. 栀子主要有效成分的代谢及毒性研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(2): 254-260.
- [112] Tian J Z, Qin S S, Han J Y, *et al.* A review of the ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology of fructus gardeniae (Zhi-zi) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 114984.
- [113] 王波, 杨洪军, 高双荣, 等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 45-48.
- [114] Li C N, Gao X, Gao X C, *et al.* Effects of medicine food *Fructus Gardeniae* on liver and kidney functions after oral administration to rats for 12 weeks [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13752.
- [115] 王宇, 蒋嘉明, 孔思远, 等. 补骨脂 ADME 及其相关毒性的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(2): 276-281.
- [116] Adarsh Krishna T P, Edachery B, Athalathil S. Bakuchiol—A natural meroterpenoid: Structure, isolation, synthesis and functionalization approaches [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(14): 8815-8832.
- [117] 张玉顺, 刘玉琦, 吴子伦, 等. 补骨脂酚对小鼠肾脏毒害作用的研究 [J]. 中药通报, 1981, 6(3): 30-32.
- [118] 江芳, 周昕睿, 王旗, 等. 补骨脂酚及其与补骨脂素合用对 HK-2 细胞的毒性及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(1): 50-58.
- [119] 陶明宝, 张乐, 刘飞, 等. 含蒽醌类成分中药的安全性研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 238-243.
- [120] Dong X, Zeng Y W, Liu Y, *et al.* Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 270-281.
- [121] 李彦桥, 黄婉奕, 梁雨生, 等. 芦荟大黄素对小鼠肾毒性的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 48-53.
- [122] Zhu S H, Jin J, Wang Y, *et al.* The endoplasmic reticulum stress response is involved in apoptosis induced by aloe-emodin in HK-2 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 1149-1158.
- [123] Dong X, Fu J, Yin X B, *et al.* Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [124] 黄婉奕, 李彦桥, 蒋晴, 等. 大黄素对小鼠肾脏毒性表现的凋亡机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 42-47.
- [125] Cao C Y, Hui L Q, Li C, *et al.* *In vitro* study of the nephrotoxicity of total Dahuang (*Radix et Rhizoma Rhei Palmati*) anthraquinones and emodin in monolayer human proximal tubular epithelial cells cultured in a transwell chamber [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(5): 609-623.
- [126] Zhou Y X, Xia W, Yue W, *et al.* Rhein: A review of pharmacological activities [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 578107.
- [127] 胡樱凡, 黄婉奕, 李彦桥, 等. 大黄酸对小鼠肾脏的毒性机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 54-59.
- [128] 董熠, 刘丽佳, 韩潞雯, 等. 香豆素类化学成分的药理作用及毒性机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5462-5472.
- [129] 王凯, 刘翔, 徐浩然, 等. 天然呋喃香豆素类成分药理活性、药动学及毒性研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(4): 312-320.
- [130] Li Y M, Jia M, Li H Q, *et al.* *Cnidium monnieri*: A review of traditional uses, phytochemical and ethnopharmacological properties [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(5): 835-877.
- [131] 罗宗源, 任丹, 刘思言, 等. 蛇床子素衍生物的结构、合成与生物活性研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(4): 314-322.
- [132] Shokoohinia Y, Bazargan S, Miraghaee S, *et al.* Safety assessment of osthole isolated from *Prangos ferulacea*: Acute and subchronic toxicities and modulation of cytochrome P450 [J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2017, 12(3): e63764.
- [133] 伍冠一, 陈佳好, 徐小丽, 等. 欧前胡素的中药源与药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(20): 54-56.
- [134] Wang X, Lou Y J, Wang M X, *et al.* Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(1): 67-77.
- [135] 贾雨萌, 王相阳, 褚扬, 等. 强心苷类药物药动学研究

- 进展 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3472-3477.
- [136] 邱碧丽, 程永现, 杜晓曦. 强心甘中毒机制及规避措施 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 8-10.
- [137] Li Y, Li J, Zhou K, *et al.* A review on phytochemistry and pharmacology of *Cortex Periplocae* [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1702.
- [138] 黄伟, 张勇, 钱晓路, 等. 香加皮不同组分大鼠长期毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(1): 9-15.
- [139] 徐鑫, 马志会, 孙达, 等. 香加皮急性毒性与其杠柳毒苷含量相关性研究 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(5): 261-263.
- [140] 孙彦君, 王俊敏, 陈虹, 等. 芳基萘内酯型木脂素类化合物研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2051-2059.
- [141] 徐祥, 徐茂盛, 朱建华, 等. 大鼠急性八角莲中毒的组织病理学变化 [J]. 法医学杂志, 2013, 29(5): 333-336.
- [142] Man S L, Gao W Y, Wei C L, *et al.* Anticancer drugs from traditional toxic Chinese medicines [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(10): 1449-1465.
- [143] Shah Z, Gohar U F, Jamshed I, *et al.* Podophyllotoxin: History, recent advances and future prospects [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 603.
- [144] Kong J, He T, Liu C X, *et al.* Multi modular toxicity assessment of nephrotoxicity in podophyllotoxin exposure rats on account of toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231: 113157.
- [145] 涂清波, 孙云, 许婷, 等. 银杏双黄酮药理作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(19): 112-114.
- [146] 李海山, 陈新志, 仲来福. 类黄酮物质对染铂大鼠肾毒性防护作用研究 [J]. 沈阳医学院学报, 2003, 5(2): 109-111.
- [147] 李玲, 江美芳, 王丹丹, 等. 银杏叶双黄酮化学成分及药理学研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(2): 101-108.
- [148] Lin J L, Ho Y S. Flavonoid-induced acute nephropathy [J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23(3): 433-440.
- [149] Li Y Y, Lu X Y, Sun J L, *et al.* Potential hepatic and renal toxicity induced by the biflavonoids from *Ginkgo biloba* [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(9): 672-681.
- [150] Li S Z, Xia M H. Review of high-content screening applications in toxicology [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(12): 3387-3396.
- [151] Wu M, Hu T, Zhu P, *et al.* Kidney organoids as a promising tool in nephrology [J]. *Genes Dis*, 2021, 9: 585-597.

[责任编辑 潘明佳]