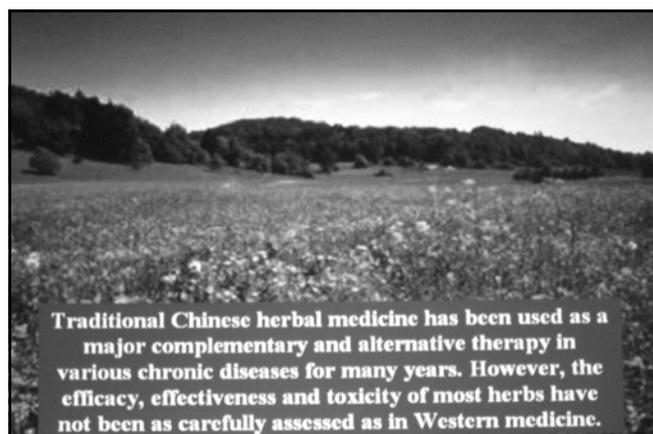


The situation and Countermeasures of Chinese herbs to kidney injury

中草药与肾损伤的现状对策

姚胜林
Yao Shenglin



THE LANCET

Vanverwegem

1993,13:341
(8842):337

一、药物性肾损伤概述

- 近10余年来药物性肾损伤发生率呈上升趋势。能够导致不同程度肾损害的药物达千余种，它们通过一种或多种致病机制发挥毒性作用导致肾损伤，在某些患者中更容易发生药物相关性肾损伤。因此，深入了解药物性肾损伤的发病机制和药物相关的危险因素，对于药物性肾损伤的预防和早期干预意义重大。

肾脏易发生药源性损伤的原因

- **肾脏血流丰富**，虽仅占体重的0.4%~0.5%，但其血流占心搏出量的20%~25%，因此大量药物可随血流到达肾脏引起病变。
- **肾脏耗氧量大**，肾组织代谢率高，多种酶作用活跃，故易受损伤；若在缺血缺氧状况下，肾脏的负担加重，更易造成损伤。
- **肾脏的逆流倍增机制**使许多药物在肾小管腔内被浓缩，到达肾髓质乳头区的浓度甚高，使肾小管细胞变性坏死发生率增高。

- 肾脏为多种药物或其代谢产物进行排泄过滤的场所，故药物或其代谢产物在滤过、再吸收、排泄过程中易损伤肾脏，特别在肾功能不全时更明显。
- 肾脏具有酸化尿液之功能，其pH的改变有可能影响药物的溶解性，可发生肾小管内沉积、堵塞而损伤肾脏。
- 肾脏存在基础病更易引发药物性肾损伤。如肾功能不全患者抗菌药物不能正常排出，致使药物半衰期延长引起蓄积，导致肾损伤；肾病综合征患者低蛋白血症，使循环中游离型药物浓度增加，增加了肾损伤机会。

药物性肾损伤的发生机制

- 直接肾毒性：药物本身或其代谢产物经肾排出时可直接产生毒性作用。通过损及细胞膜，改变膜的通透性和离子传输功能，或破坏胞浆线粒体抑制酶活性和蛋白合成，导致肾小管上皮细胞坏死。
- 免疫炎症反应：药物可作为半抗原，沉积在肾小球、肾小管基膜，从而激活补体引起损伤，损伤肾固有细胞又产生新抗原，此外坏死肾小管上皮亦成为抗原，致使自身抗体形成。此类损伤与药物剂量无关。

- 梗阻性病变：药物本身或其代谢产物引起机体代谢改变，于肾内形成结晶，造成阻塞性肾病变，如磺胺药引起结晶尿，抗肿瘤药产生尿酸结晶阻塞致肾病变。
- 缺血性损伤：药物可通过影响肾血管或全身血管、血液动力学改变致缺血性损伤。如环孢素引发肾血管内皮细胞损伤，丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑通过抗中性粒细胞胞浆抗体损伤肾血管内皮细胞。
- 代谢紊乱：抗肿瘤药物可引起肿瘤细胞溶解综合征，表现为尿酸增加、高血钙等，导致肾损伤；糖皮质激素引起糖、蛋白质代谢紊乱，利尿剂引起水电解质紊乱，导致肾损伤。

二、常用抗生素引起的肾损伤

- 1、抗生素引起的肾损害主要是药物或其代谢产物所致的过敏反应；
- 2、许多抗生素具有潜在肾毒性，其损害作用随剂量增大、疗程延长而加重，尤其是大剂量联合用药、不合理用药、滥用药时尤为突出；
- 3、抗生素引发肾毒性，主要是指能引起可逆性蛋白尿、血尿、管型尿、氮质血症、少尿、无尿，某些抗生素药物甚至引起肾小管坏死、急性肾功能衰竭。

氨基糖苷类抗生素

- 氨基糖苷类抗生素的肾毒性与药物剂量及药物在肾皮质区蓄积有密切关系，血药浓度越高，肾毒性越大，血尿素氮和肌酐水平也愈高。
- 一般剂量时仅出现多尿；
- 较大剂量早期多尿，当肾小管细胞进一步受损，可引起少尿性肾衰，伴有氮质血症；
- 更大剂量早期可见肾脏功能细胞有改变，随后产生细胞坏死。
- 目前按其肾毒性递增顺序，排列为：链霉素、丁胺卡那霉素、妥布霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素。
- 现在临床上应用的氨基糖苷类品种除链霉素用于治疗结核病外，主要是庆大霉素和卡那霉素的半合成衍生物，如奈替米星、依替米星、异帕米星、阿米卡星、阿贝卡星等。

β -内酰胺类抗生素

- 该类包括头孢菌素、碳青霉烯类等。本类药物更多见的是过敏性间质性肾炎，严重者出现急性肾小管坏死。肾脏受累表现为尿异常和肾功能损害。尿检有蛋白尿、白细胞尿，偶有血尿。无菌性白细胞尿常见。青霉素类最常见的不良反应为过敏反应
- 静滴及肌注青霉素类可致急性肾衰竭、急性间质性肾炎。口服或静滴青霉素类致血尿、尿蛋白异常、尿频症和尿滞留、肾绞痛等。部分头孢菌素对肾小管有直接毒性，与用药剂量大小及用药时间有关，其中第一代头孢肾毒性较第二、三代重，第三代头孢菌素肾毒性最低。
- 头孢噻啶肾毒性最重，头孢噻吩、头孢唑啉、头孢氨苄等均有不同程度的肾损伤，碳青霉烯类药也可引起急性肾小管坏死。

抗真菌药

- 两性霉素B是一种肾毒性很强的抗真菌药物，它可直接作用于髓祥升支和远端肾小管及集合管，
- 引起肾入球、出球小动脉收缩，使肾血流量和肾小球滤过率降低，导致急慢性肾功能损害。
- 两性霉素B肾毒性与用药总量、基础肾脏疾病、合并用药等有关，临床除血尿、蛋白尿外，还表现为肾小管性酸中毒及肾性尿崩症、低血钾、低血镁、血肌酐及尿素氮升高。

磺胺类药物

- 该类致肾损害主要源于药物在肾小管内结晶析出，引起血尿和梗阻性肾病，此外也有磺胺药致间质性肾炎的报道。
- 磺胺药偶可引发溶血性贫血，因血红蛋白对肾小管上皮的直接作用或阻塞肾小管而致肾损伤。

其他

- 利福平：常见的不良反应是胃肠反应及肝毒性，但其引起的急性肾衰竭预后严重。临床上多发于间歇用药或中断治疗后再次服用者，服药后2~3天内出现腹痛、腹泻、肌痛、气喘、胸闷、少尿。实验室检查常有血红蛋白和白细胞下降，蛋白尿、血尿，血尿素氮和肌酐增高
- 还有抗肿瘤类、糖肽类、多黏菌素、四环素、氟喹诺酮类等，损害类型包括间质性肾炎、免疫性肾炎、肾小管中毒等。

三、中药致肾损伤历史回顾

- 1956年，保加利亚医生报告说，他们在保加利亚多瑙河流域的一些小村庄发现了一种奇怪的慢性肾病，与普通慢性肾病很不一样。后来在克罗地亚、塞尔维亚、波黑、罗马尼亚的多瑙河流域的一些村庄也发现了这种慢性肾病，所以就被称为巴尔干地方性肾病。
- 在上个世纪60年代时，患者的平均寿命只有45岁。70年代这些地区开始有了做血液透析的诊所，患者可以通过定期做血液透析避免尿毒症，寿命得以延长到平均69岁。
- 但是随着寿命的延长，又出现了一个新的问题：大约一半的患者的肾盂和尿道会长出恶性肿瘤。

- 1964年常州市第一人民医院吴松寒医生在《江苏中医》上发表论文《木通所致急性肾功能衰竭二例报告》。
- 首次报告了两例因服用大剂量关木通导致急性肾功能衰竭。此后陆续有个例报告。

- 1991年，在比利时也发现了一种奇怪的肾病。布鲁塞尔一家医院的医生范赫维根（Vanherweghen）在治疗两个患了急性肾衰竭的年轻女患者时了解到，她们都服用了一家减肥诊所提供的减肥药。
- 他怀疑这种减肥药就是病因，随即展开了调查，发现共有70个急性肾衰竭患者都服用过同一个减肥诊所提供的同一种减肥药。
- 这些患者的症状都类似：肾脏纤维化、萎缩，出现尿毒症，必须换肾或终身做血液透析。因为担心肾脏会出现癌变，医生建议这些患者把肾脏和尿道都切除。有39个人同意做切除手术，其中有18人已长了尿路上皮癌，还有19人的尿路已有癌变前兆。

- 在比利时，1990-1992年有1741人服用同一家诊所开出的减肥药“苗条丸”，一般服用都在一年以上，有的长达三年。150名女性服用者中有70个被查出肾脏受到损害，其中严重的还需要做血透治疗和肾移植。一家比利时研究机构指出：是马兜铃酸中毒所致。一些媒体便以“马兜铃酸肾病”为题进行报道。该国卫生部于是发布文告，劝所有近十年来服用过中药制剂的人去检查他们的肾功能，有些西方国家开始报道所谓的“马兜铃酸”事件。

- 1998年，英国发现两例因治疗湿疹而服用含马兜铃酸的中药引起的肾功能衰竭病例，便将其称为“中草药肾病”。甚至，有些媒体把不能解释的间质肾纤维化病例，也怀疑成与使用含马兜铃酸的食品补充剂有关，更有媒体称“膀胱癌”是中草药肾病转化的结果。英国政府遂于1999年7月29日宣布：禁止使用和销售含马兜铃属植物的药物和补充剂。这在世界范围内又引起了不小的震动。

- 北京中日友好医院1999 - 2001 年间共收治了近 70 例服用含马兜铃酸的中药制剂引起的慢性肾功能衰竭患者。

四、中药致肾损伤研究现状

- ①多为临床报道，而没有前瞻性的研究；
- ②所有报道中，患者所用中药的剂量和疗程均不清楚，因而不能排除肾损害的发生与用药量过大或疗程过长有关，而在常规治疗剂量和疗程的前提下去评价一个药物的毒性显然更有实际意义；
- ③所报道的病例不少原先就有肾脏病，或常同时服用其它药物，难以肯定肾脏损害就是中药所为；

- ④国内在这方面作了一些实验研究，但多集中于对其急性毒性的研究，而对其慢性毒性作用的报道则很少。我们认为，对中药慢性毒性的研究可能更为重要，因为临床上短期内服用大量中药的情况实属罕见。国内很早就发现过量应用木通等中药可致急性肾损害，并有有关的尸体解剖记录，在中医古籍里也有有关记载；
- ⑤忽略对整体动物的卫生毒理学研究，而偏向于对机制的探讨，研究对象局限于木通和马兜铃酸。

五、致肾损伤的常用中药

导致毒性肾损害的中草药简要可分为两大类：

第一类：是含AA成分的肾毒性中草药，包括关木通、广(粉)防己、青木香、马兜铃、天仙藤、寻骨风、朱砂莲等。

第二类：是不含AA成分的肾毒性中草药：其中有

- ①矿物性中草药：包括朱砂、轻粉、砒霜、雄黄、胆矾等；
- ②植物性中草药：包括雷公藤、昆明山海棠、乌头、马钱子、苍耳子、牵牛子、巴豆、益母草、鸭胆子、山慈姑等；
- ③动物性中草药：包括斑蝥、全蝎、蜈蚣、青鱼胆等。

也有部分中草药通过过敏反应导致肾损害的报道。

来源不同，品种差别很大

同名异物 异物同名

关木通（马兜铃科马兜铃属）

川木通（毛茛科铁线莲属）

白木通（木通科木通属）

关木通（马兜铃科）



川木通（绣球藤）



白木通



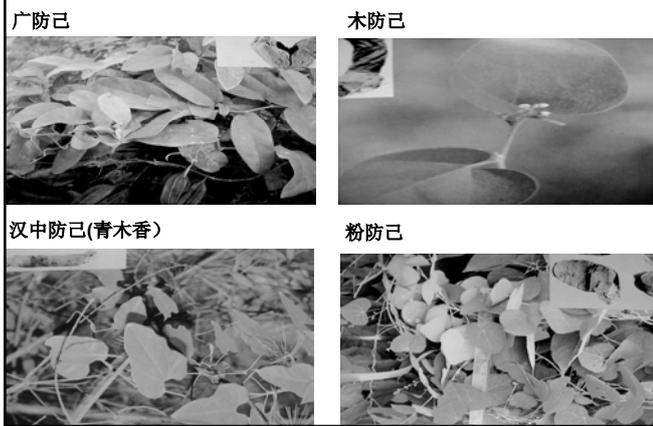
药用防己来源较多、名称混乱

广防己—马兜铃科植物木防己的根，也叫滇防己，白木香

木防己—防己科植物木防己的根，也叫广防己，土防己

汉中防己—马兜铃科植物异叶马兜铃的根，也叫防己，青木香

粉防己—防己科植物石蟾蜍的根，也叫汉防己，白木香



- 中药引起肾损伤的主要原因：
 - 1、不遵循辨证论治原则施治
 - 2、剂量过大：

中药在短时间内用量大是引起肾毒性的主要原因。例如，《中华人民共和国药典》规定木通的临床规定用量为3~6g/日。但从文献报道的木通中毒事例来看，每日服用总量10~20g，有人甚至达到50~200g。

- 3、药物蓄积：

由于药物在体内排泄的时间不同，一些排泄缓慢的药物，亦不能忽视其长期累积所造成的不良反应，如长期服用特别容易引起肾小管及间质的病变。如国外研究就有因长期服用含有防己、厚朴的减肥中药而引起慢性间质性肾炎的报告，再如朱砂及一些含有朱砂的中成药可致汞毒性肾损害。
- 4、药源品种：

大多是滥用或误用中草药所致。新近出版的《中华本草》考证：正品木通为木通科植物木通，含木通皂苷，利尿作用确切；川木通为毛茛科铁线莲属植物绣球藤；而历代本草所载的木通也为木通科植物木通，但目前商品流通药材多为马兜铃科关木通，具有肾毒性。

- 5、药源污染：

如生蜂蜜的蜜源来自雷公藤、钩吻等有毒植物之花，则可致中毒；或中药种植过程中，使用农药过多；或种植的土壤、大气、水质等受周围有毒环境污染，使中药药源造成污染，而引起服用中毒。
- 6、个体差异
- 7、炮制、配伍不当
- 8、煎煮不当、储存变质等

- ### 肾损害的主要临床表现
- 1. 急性肾损害：急性中毒(如过量关木通、雷公藤中毒)、过敏性溶血或休克引起的肾损害常为急性肾小管坏死，临床出现急性肾衰竭，这已有病理资料证实。部分中草药也有通过过敏反应直接引起急性间质性肾炎、导致急性肾衰竭的病例报道，但尚缺乏确凿病理资料。
 - 2. 慢性肾损害：慢性中毒引起的肾损害，轻者病理仅为肾小管上皮细胞变性，临床出现肾小管酸中毒和(或)范可尼综合征。而重者病理为多灶或片状肾间质纤维化，临床呈现慢性进行性肾衰竭，肾性贫血出现早，两肾缩小且常不对称。含AA成分的中草药除具有肾毒性外，还能致癌，主要为泌尿系统癌症。

- ### 中草药肾病 (Chinese herbs nephropathy)
- 这个概念是国外学者最先提出的，它只不过是国外个别学者的意见，并未受到公认，但不为国内学者所接受。我们认为，此概念不确切，不科学，不宜引用。因为中草药种类很多，目前仅发现少数中药可能有肾脏毒性，如果仅因此就笼统地称之为中草药肾病显然不妥。在迄今为数不多的报道中，其中较为肯定的是马兜铃(果)、青木香(马兜铃根)、天仙藤(马兜铃茎)、广防己(木防己)、汉中防己(异叶马兜铃)、寻骨风(锦毛马兜铃)、朱砂莲、关木通(木通马兜铃)已被证实具有肾脏毒性，因此，其它临床报道是否具有肾脏毒性，也是今后研究方向。

马兜铃酸 (Aristolochic acid)

- 马兜铃酸为硝基菲羧酸，主要有马兜铃酸I、II、III、IV等四种。在我国含有马兜铃酸的植物约40余种，主要包括马兜铃（果）、青木香（马兜铃根）、天仙藤（马兜铃茎）、广防己（木防己）、汉中防己（异叶马兜铃）、寻骨风（锦毛马兜铃）、朱砂莲、关木通（木通马兜铃）等。马兜铃酸的毒性作用：马兜铃酸的作用部位在肾小管上皮细胞、肾间质成纤维细胞，可降低肾小球滤过率，使血、尿肌酐增加，引起肾衰竭。马兜铃酸可致人的疾病有急性马兜铃酸肾病、小管功能障碍型马兜铃酸肾病、慢性马兜铃酸肾病、癌症等

马兜铃酸肾病(Aristolochic acid nephropathy)

- 因服用关木通等马兜铃属中药引起的，以急、慢性肾小管间质损害和肾间质进行性纤维化为主要病理表现，临床以急、慢性肾衰竭和肾小管功能障碍为特点的疾病
- 比利时学者Vanverweghem首先报道

Lancet, 1993, 13: 341(8842):387

有关中药马兜铃酸的含量

- 关木通 4.0106
- 寻骨风 0.03007
- 广防己 0.0068
- 厚朴 0.0018
- 马兜铃 0.063
- 细辛 0.0014
- 天仙藤 0.0026
- 青木香 0.00087
- 管南香 0.25
- 背蛇生 0.011

- 冠心苏合丸 0.0323
- 龙胆泻肝丸 0.0219
- 分清五淋丸 0.0337
- 妇科分清丸 0.0219

马兜铃属植物分布广泛

全世界有200余种，我国有40余种

中国——马兜铃（北马兜铃的果实）、青木香（马兜铃的根部）、天仙藤（马兜铃的茎）、广防己（木防己）、汉中防己（异叶马兜铃）、关木通（木通马兜铃）、寻骨风（绵毛马兜铃）、朱砂莲

德国——铁线莲状马兜铃

美洲——蛇根马兜铃

印度——马兜铃、管花马兜铃、耳叶马兜铃

中药制剂涉及200余个品种：

含关木通：
龙胆泻肝丸（汤）
导赤丸（散）
妇科分清丸
排石冲剂（排石汤）
八正合剂（八正散）
甘露消毒丹
耳聋丸
桔核丸
金砂五淋丸
跌打丸等

中药制剂涉及200余个品种：

含青木香：
纯阳正气丸
冠心苏合丸
十香返生丸等

不同产地AA含量差别较大

商品关木通中总马兜铃酸的含量(%)

来源	含量	来源	含量
• 福建福州	1.59	• 甘肃兰州	0.74
• 吉林长春	2.84	• 山东莱芜	0.92
• 吉林长春	1.51	• 江苏连云港	1.36
• 新疆石河子	2.46	• 湖北宜昌	0.87
• 新疆乌鲁木齐	1.48	• 河南焦作	1.50
• 辽宁大石桥	1.04	• 山东蒙阴	0.63
• 河南清县	1.19	• 北京海淀	0.64
• 江苏扬州	1.04	• 山西天镇	2.47
• 浙江诸暨	1.18	• 北京海淀	1.61
• 河南临颍	1.63	• 江西樟树	1.00

部分中成药中马兜铃酸含量的检测

制剂	生产厂家	规格	AA含量*
• H号(冲剂)	深圳市皮肤病防治研究所	未标明	0.599
• 冠心苏合胶囊	天津市第五中药厂	0.35g/粒	0.480
• 分清止淋丸	北京中药二厂	18g/袋	0.337
• 龙胆泻肝丸	北京中药二厂	6g/袋	0.219
• 妇科分清丸	内蒙古五原中药厂	9g/袋	0.219
• 复方珍珠暗疮片	沈阳东新药业有限公司	0.3g/片	0.138
• 耳聋丸	唐山市第三制药厂	7g/丸	0.121
• 排石颗粒(冲剂)	南昌济生制药厂	20g/袋	0.030

AA肾损害文献报道

- * 苏、浙、豫、冀、粤、桂、陕、鲁、辽等
- 2000~2002年北京市药监中心 80多例
- 2000~2001年见诸医学刊物的20多篇文献中，因服龙胆泻肝丸导致肾损害的 157例
- 北京中日友好医院 100余例
- 比、日、波、英、美、中国台湾等
- 至今欧洲各国 数百例
- 至2000年比利时 100余例

“恐木通病”；暂停使用关木通广防己、青木香等

- 2000年美国FDA宣布禁止销售和使用含AA中药。欧美及东南亚国家相继采取类似行动
- 中药产业损失巨大，对中医临床用药、中医药走向世界产生严重负面影响
- 重视中药肾毒性问题

临床特点：

- 大剂量→急性ARF
- 常规剂量+短疗程→诱发ARF
- 小剂量长疗程：→有可能导致CRF
- 治疗无成熟方案

马兜铃酸肾损害的发病机制

- 急性AAN与AA直接细胞毒性有关
- 慢性AAN机制尚不清楚，可能涉及：
 - (1) AA具有慢性肾毒性
 - (2) 引起肾小管上皮细胞坏死或凋亡
 - (3) 直接刺激肾间质成纤维细胞增生或活性增高
 - (4) 诱导肾小管上皮细胞转分化
 - (5) DNA损伤：DNA加成物、基因突变
 - (6) 引起肾血管损伤

尚存在的问题：

- 对马兜铃酸肾毒性存在争议
- 临床证据多为病例报道，缺乏前瞻性研究
- 药典法定剂量关木通是否会引起肾损害，存在争议
- 发病机制研究很少
- 药物干预性防治研究很少
- 专家共识：“一个虽被认识，但远未解决的问题”，亟待加强基础研究

关木通剂量

- “中国药典”规定用量3~6g/d
- 参考书用量3~12g/d
- 文献报道肾毒性剂量10~400g/d
- 6g/d 4d、10g/d 7d、5g/d 25d煎剂发生ARF
- 单次口服10g即可引起肾损害
- 按说明书间断服龙胆泻肝丸1~3年后发病

动物实验文献报道：

- 北京大学第一医院用药典法定剂量（1g·kg⁻¹·d⁻¹）关木通水煎剂给大鼠ig共2个月，对肾功能及间质结构无明显的不利影响
- Cosyns等给大鼠AA 10mg·kg⁻¹·d⁻¹ ig，观察3~11个月未见有慢性肾间质纤维化发生
- 北京协和医院用AA 5mg·kg⁻¹·d⁻¹给大鼠ip共16周，出现肾损害
- 北京中日友好医院用关木通乙醇提取剂给大鼠间断ig 16周，出现肾损害
- 因此，药典法定剂量关木通究竟有没有肾毒性目前尚无定论

药典法定剂量、临床常用剂量和中剂量关木通所含马兜铃酸对大鼠肾组织影响的实验研究

提示：药典法定剂量、临床常用剂量和中剂量关木通用药90d均可导致大鼠肾损害，且随着剂量的增加而肾脏病理改变加重

六、中药引起的肾损伤对策

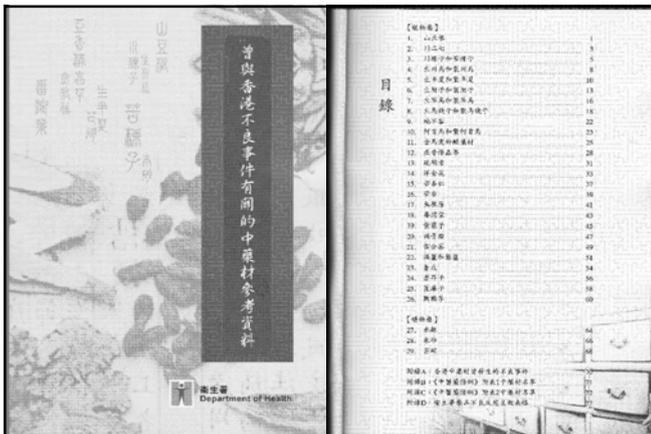
各国药监部门的对策

- 1999年，英国药物安全委员会（GSM）建议应立即禁止使用含有马兜铃酸的植物药，同时英国医药管理局（MCA）也提出了对马兜铃在全英范围内进行暂时性禁用。
- 2000年，美国食品和药品管理局（FDA）的报告称含马兜铃酸的产品为潜在致癌物和具有肾毒性，同时指出含大量马兜铃酸成分的药物服用后可引起急性毒性反应，但是含有低量成分的马兜铃酸在数年内可能没有严重的不良反应，但是最终可能发生严重的毒性反应，如肾功能衰竭。FDA命令停止进口和销售已知含有和怀疑含有马兜铃酸的原料和成品，多达70余种中药材被列入名单。
- 2000年世界卫生组织（WHO）发出类似的警告，西班牙奥地利埃及马来西亚菲律宾、日本等国纷纷效仿。

香港卫生署宣布禁售有关中药

- 2004年6月卫生署宣布，即日起全面禁用含馬兜鈴酸的廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等5種中藥材及其製劑，並為此廢除69張相關藥證，相關業者需在3個月內從市面回收產品，否則將依偽藥被判處徒刑。

衛生署宣布停止進口及銷售的中成藥			
中成藥名稱	製造商名稱	香港代理商名稱	代理商電話
海風牌複方三蛇膽川貝末	成都九芝堂金鼎藥業有限公司 (原成都中藥廠)	中國安興藥品有限公司	27433416
順氣化痰止咳丸	廣州中一藥業有限公司	建康公司	23932989
細辛中藥配方顆粒	培力(南寧)藥業有限公司	農本方有限公司	28401840
益腎護脾丸	江蘇清江藥業有限公司	駿興實業公司	25113707
濟生堂鼻敏清	濟生堂製藥廠有限公司	濟生堂製藥廠有限公司	28952018
護齒靈	四川省中藥廠有限責任公司	開昌行	27711279
三濟湯	培力(南寧)藥業有限公司	農本方有限公司	28401840
鼻敏通	位元堂藥廠有限公司	位元堂藥廠有限公司	27278911
風濕丸	李熙記有限公司	李熙記有限公司	25412080
白風丸	李熙記有限公司	李熙記有限公司	25412080
順氣止咳化痰丸	北京同仁堂科技發展股份有限公司製藥廠	北京同仁堂香港藥業管理有限公司	25878788
鼻敏寧	同德堂藥廠有限公司	同德堂藥廠有限公司	25451551
小黃龍湯(顆粒)	—	香港第一藥業有限公司	27638818
等甘薑味辛夏仁湯(顆粒)	順天堂藥廠股份有限公司	順天堂藥廠(香港)股份有限公司	34282333
麻黃附子細辛湯(顆粒)	順天堂藥廠股份有限公司	順天堂藥廠(香港)股份有限公司	34282333
補肺阿膠散(顆粒)	順天堂藥廠股份有限公司	順天堂藥廠(香港)股份有限公司	34282333
龍膽瀉肝丸	河南時珍製藥有限公司	華順藥業有限公司	25710775
龍膽瀉肝湯(顆粒)	—	香港第一藥業有限公司	27538818
杜仲筋骨疼痛丸	中國貴陽中藥廠	明華公司	25626129
追風透骨丸	信興藥粉、寶和堂	寶和堂製藥廠有限公司	25057336



临床治疗

- 目前尚缺乏有效的防治方法
- 国内外文献报道类固醇激素
- ACEI、ARB等可能有一定疗效

1. 辨证用药:

- 任何药物皆有其偏性，古代称为毒性，中医治病正是以药物之阴阳偏性以纠正人体脏腑阴阳失调所出现的偏盛、偏衰。故在运用中草药治病过程中要求方或药与证高度吻合，强调辨证论治基础上的用药，必确保疗效和安全，中医古时就有“桂枝下咽，阳盛则毙；承气入胃，阴盛则亡”、“有病则病当之，无病则体受之”之说。可见任何药物对于健康或非适应证的人来说，都是一种潜在的毒。

2. 守量用药:

- 药物的毒性与其使用量有密切关系，1995版《国家药典》规定木通的常用量为3—6g，防己为3~9g，提出了临床安全用药的参考用量。有学者的研究发现，小剂量木通连续使用60天以后，实验大鼠的各项尿液指标、肾功能及肝功能指标都无变化，肾组织形态学检查提示肾间质有轻度炎性浸润及纤维组织增生，而肾小管空泡变性与正常对照组无差别；随着木通用药剂量的增大，肾间质、肾小管的损伤逐渐加重。而目前临床运用木通和防己很多都超过药典规定用量，有单味木通用到60~100g，甚至达200g的报道，如此超太剂量使用，其安全性必然难以保证。

3. 注意配伍：

- 中草药的配伍是临床应用避免其毒性损害的极其重要和关键的问题。正确的配伍，通过药物之间的协同作用，使药效明显提高，通过药物间相互制约和拮抗作用，使毒副作用减低，或者消除，从而提高用药的安全性。相反，不合理的配伍可以激发药物的毒性，比利时学者发现在数千名服用含AA类成分的减肥药人群中，仅少数人有肾功受损，经研究发现在用减肥药的同时服用抑制食欲的芬氟拉明或安非酮及利尿药、缓泻药、镇定剂等会增加泌尿系统敏感性，提高了药物中的有毒成分对肾脏损伤作用。

4. 严格炮制：

- 中草药的有些毒性在经过加工炮制以后可以减缓或者消除以达到增效的目的。如用水浸泡方法，使川乌、草乌毒性成分溶于水而弃去。通过煎煮破坏附子中的毒性成分乌头碱，使毒性减低等。因此，中药炮制方法的严格应用，从而保证了临床用药不出现特别的毒性反应。

5. 控制疗程：

- 超长时间用药是肾毒性中草药导致肾损伤的主要原因之一。而不过度用药正是中医治疗学的重要原则，中医几千年前就有：“大毒治病，十去其六；常毒治病，十去其七；小毒治病，十去其八；无毒治病，十去其九；谷肉果菜，食养尽之；无使过之，伤其正也。”（《素问·五常政大论》）之说，临床上，我们发现，多数马兜铃酸肾病的患者均有长期服用含AA成分中草药的用药史。因此，中医治病强调“中病即止”，“无使过之”是我们应该恪守的用药原则。

6. 区别体质：

- 要针对不同体质正确应用中草药，要注意因体质差异而引发药物性肾损害的可能性。近年来国内外学者均发现：许多慢性AAN(马兜铃酸肾病)患者所服含AA中药如关木通、广防己的剂量往往在法定剂量范围内，并非高浓度、大剂量；而且个体间易感性存在显著差异。因此，对于肾气未充的儿童，或年高肾气已衰的老年人，或久病、过劳，经产前后体质虚弱的患者，尤其是有肾脏病史者不可孟浪用有肾毒性的中草药。

7. 具有肾保护作用的中药

- A、大黄目前几乎所有治疗急、慢性肾衰竭的中药复方制剂中均有大黄，其作用为大黄可使从肠道吸收的合成尿素原料之一的氨基酸减少，同时可使血中必需氨基酸浓度升高，利用体内氨基酸的分解产物—氨，合成蛋白质，从而使肝、肾组织合成尿素量减少。大黄还具有抑制体蛋白分解，使血中尿素氮和肌酐含量降低等作用。目前大黄常用于急、慢性肾衰竭氮质血症期。

- B、雷公藤对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用，其作用与环孢素A相似。该药有明显缓解尿蛋白作用，主要用于慢性肾炎、原发性肾病综合征、IgA肾病、狼疮性肾炎的治疗。
- C、川芎含有川芎嗪和川芎酚，被称为中药的钙通道阻滞剂。具有调节血管舒缩，平衡凝血纤溶机制，抗血管活性、抗炎、调节免疫、增加肾血流量、利尿消肿等作用，对多种革兰氏阴性菌有抑制作用。临床上可用原药川芎，也可用其提取物川芎嗪。川芎酚可用于防治急、慢性肾衰竭，肾病综合征和IgA肾病。

- D、黄芪可以抗自由基，对肾病综合征的高胆固醇血症具有明显调节作用，可改善动静脉痿所致心衰大鼠的心室收缩与舒张功能。口服黄芪能显著减少尿蛋白并有利尿作用，还可使肾病鼠血浆蛋白达到正常范围。目前常用于各种急、慢性肾炎，肾病及肾衰的防治。
- E、柿叶具有皮质类固醇样作用，可抑制细胞免疫和抗体生成，其毒性极小，与类固醇相比不良反应少，可用于原发性肾病综合征的治疗。

- F、冬虫夏草传统认为冬虫夏草有补肺益肾，止血化痰的作用。其化学成分中含有19种氨基酸、糖和醇类、核苷类及钾、钙等15种微量元素，维生素B1、B12、C及有机酸等。有人观察28例西药治疗无效的慢性肾衰，每天加用冬虫夏草4.5~4.6克，煎汤连渣服，平均治疗2~6个月，血肌酐、尿素氮值均下降，内生肌酐清除率有所提高。目前用于治疗急、慢性肾衰竭，特别是对庆大霉素等氨基糖甙类抗生素所致的肾小管损伤疗效可靠。但尿量少，血钾高者应慎用，因冬虫夏草富含钾离子。

预后：

- ❖ 患者预后很差
- ❖ 患者停药后病情仍进行性发展
- ❖ AAN已成为临床上导致急、慢性肾功能不全的一个常见原因

甘草酸对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害保护作用的实验研究

- ❖ 结论：
- ❖ 甘草酸（100 $\mu\text{g/mL}$ 、200 $\mu\text{g/mL}$ ）对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害有一定的保护作用
- ❖ 明显改善AA对LLC-PK1的抑制作用；减轻AA的细胞毒作用，改善细胞超微结构
- ❖ 甘草酸可使AA刺激细胞分泌和释放ET、Ang-II水平下降，甘草酸的保护作用可能与抑制细胞分泌和释放ET、Ang-II有关

警钟：

- ❖ 加大中草药肾损害的研究，
- ❖ 建立中草药毒理学学科
- ❖ “数字化中药”—应用现代植物化学、分析化学、药理学等学科的理论和研究方法，对中药的种植、提取、制备及检测等全过程进行数字化控制，使其质量稳定、可控，保证临床安全有效
- ❖ 强化中草药开发利用中的立法建规，使中医中药走向现代化，对其走向世界，造福人类具有更加重要的现实意义

What we see is “Tip of the unreported iceberg”

