

关木通的回顾性合理用药分析

杨亚蕾¹, 王艳丽^{1,2*}, 桂新景¹(1.河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000; 2.河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

摘要: 关木通曾因长于镇痛、利尿、消炎等作用, 临床应用较为广泛。然而随着中药应用的广泛性, 其安全性也备受关注。诸如关木通此类毒效并存的中药, 临床不合理应用可导致较高的不良反应事件发生率, 本文结合近 26 年与关木通相关的不良反应文献报道, 剖析关木通发生不良反应的根本原因, 并从毒性成分角度探讨其发生不良反应的实质, 从而对如何促进诸如关木通等马兜铃类中药临床合理用药提出合理化建议。

关键词: 关木通; 不良反应; 合理用药; 马兜铃酸; 用药教育

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)23-2925-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.23.020

引用本文: 杨亚蕾, 王艳丽, 桂新景. 关木通的回顾性合理用药分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(23): 2925-2931.

Retrospective Analysis of Rational Use of *Aristolochia Manshuriensis*

YANG Yalei¹, WANG Yanli^{1,2*}, GUI Xinjing¹(1.Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2.School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT: *Aristolochia manshuriensis* has been widely used in clinical applications because of its effects on analgesia, diuresis and anti-inflammatory. However, with the wide application of traditional Chinese medicine, its safety has become more and more concerned. The traditional Chinese medicines with toxicity and efficacy coexist such as *Aristolochiae manshuriensis*, the clinical irrational application can lead to a higher incidence of adverse events. This paper combines the literature reports of adverse reactions related to *Aristolochiae manshuriensis* in the past 26 years to analyze the root causes of adverse reactions in *Aristolochiae manshuriensis*, and to explore the essence of toxicity from the perspective of toxic components, so as to propose rationalization suggestions on how to promote the rational use of drugs in aristolochic traditional Chinese medicine such as *Aristolochiae manshuriensis*.

KEYWORDS: *Aristolochia manshuriensis*; adverse reactions; rational use of drugs; aristolochic acid; medication education

关木通为马兜铃科植物马兜铃的去栓皮干燥木质藤茎^[1], 主产区为中国东北地区, 其临床应用较为广泛, 尤其以关木通作为重要药味的龙胆泻肝丸, 由于其良好的清热利湿作用, 深受临床医师及患者青睐。然而自 1993 年“关木通事件”, 亦称为“龙胆泻肝丸事件”^[2]或“马兜铃酸肾病事件”发生之后, 关木通应用过程中不良反应/不良事件的高度关注。关木通毒性来源于马兜铃科植物^[3]广泛存在的物质成分——马兜铃酸^[4], 其不良反应主要集中在肾脏系统^[5], 如急性肾损伤^[6-7]、慢性肾损害^[8]、致突变性^[9]以及致癌^[10-11]等。由于关木通所致肾损害的严重性及不可逆性, 其安全性问题备受关注。本文通过多例关木通不良反应事件分析, 探讨关木通出现安全问题的原因所在, 以促进

诸如关木通等马兜铃酸类中药的临床合理用药。

1 关木通的安全问题

1.1 关木通不良反应特点

通过梳理 1994 年至今 101 例关木通不良反应/不良事件报道(表 1)发现: ①关木通的不良反应以肾脏损害、消化系统损害为主, 还涉及泌尿系统、心血管系统及皮肤系统等; ②关木通最为典型的不良反应为恶心、呕吐、乏力, 伴肾脏功能损害, 常见尿量、排尿次数、尿蛋白变化, 血肌酐的升高, 电解质异常等; ③关木通的不良反应多见于首次服药后数分钟或数小时, 也可见于连续服药后数天, 甚至数年, 最长在连续服药 30 年之后出现; ④关木通用量也千差万别, 少则 0.43 g 即出现不良反应, 多则用量达每次 100 g, 然毋庸置疑的是, 不良反

作者简介: 杨亚蕾, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18695891799
Tel: 15538186702 E-mail: 1009575074@qq.com

E-mail: ily_yang@126.com *通信作者: 王艳丽, 女, 硕士, 中药

应强度与用量呈正相关, 剂量越大, 不良反应发生的时间越短, 涉及的系统也越多, 病情也愈加严重, 且预后相对较差; ⑤引起关木通相关不良反应的药

物剂型不仅包括单味中药饮片、中药复方汤剂, 还包括中成药, 例如龙胆泻肝丸、甘露消毒丸、排石冲剂、妇科分清丸等含有关木通的常用中成药。

表 1 关木通不良反应/不良事件报道情况

Tab. 1 Reporting of adverse reactions/events of *Aristolochia manshuriensis*

例数/例	所用方药	用量	适用疾病	用法	发生/服用时间	主要症状
1	不详	10 g	带状疱疹	复方煎煮	服用 4 剂	患者服用 4 剂后出现恶心、呕吐, 腰部疼痛难忍 ^[11] , 尿少, 尿量 < 400 mL·(24 h) ⁻¹
1	分清五淋丸	常规量	尿路感染	中成药	2 d	患者服该药 2 d 后出现腹泻, 每日 4~5 次, 伴腹痛。继续服药 20 d, 除腹泻照常外, 腹痛加剧, 呈阵发性, 并逐渐加重, 且恶心、呕吐。服药 23 d 后因腹痛难忍到医院就诊 ^[12]
10	7 例龙胆泻肝丸; 3 例排石汤	10~15 g·d ⁻¹	3 例急性肾功能不全; 7 例慢性肾功能不全	中成药/复方煎煮	3 例 7~15 d; 3 例 1 个月; 4 例间断服用	3 例轻度水肿, 3 例无水肿; 除 1 例尿量减少(700~800 mL)外其余尿量为 1 000~3 000 mL, 平均(2 020±1 063) mL, 多数表现多尿, 夜尿增多。2 例有乏力、盗汗、口干、头晕、多饮、恶心、呕吐 ^[13] 。7 例血压轻度升高(140~150/70~90 mmHg)
2	不详	4/5 g	黄疸	复方煎煮	3 d	服药 3 d 后, 1 例吃奶后常呕吐, 较频繁, 纳佳; 尿量减少; 无发热, 易哭闹。1 例眼睑和双下肢水肿; 无发热, 无血尿, 尿量中等, 色清; 大便稍稀, 无脓血; 吃奶时有呕吐, 无惊厥, 无少哭、少动 ^[14]
1	不详	不详	紫癜性肾炎	复方煎煮	每日 1 剂或每 7 d 1 剂, 持续 2 年	服药期间经常性腹泻, 呕吐 ^[15]
2	龙胆泻肝丸	0.43 g	肝区不适/大便干燥	中成药	1 例间断服用 2 年, 1 例间断服用 11 个月	1 例服药 2 年后无明显诱因出现双下肢水肿、夜尿增多, 夜尿: 日尿 = 1.2 : 1, 并伴恶心及乏力; 1 例服药 11 个月出现恶心、乏力, 后上述症状加重, 尿量减少(24 h < 600 mL), 夜尿次数增多, 每夜排尿 2~3 次 ^[16]
1	排石冲剂	不详	肾结石	中成药	服用 20 年	纳差 1 年余, 消瘦, 尿素氮为 15.9 mmol·L ⁻¹ ; 肌酐为 344.0 μmol·L ⁻¹ 。彩超检查肾脏: 左肾 8.3 cm×4.8 cm×3.7 cm, 右肾 8.3 cm×4.7 cm×4.6 cm, 双肾表面不平, 皮质回声增强, 双肾均可见强回声点。提示为双肾略小, 弥漫性病变, 双肾结石 ^[17]
7	3 例龙胆泻肝丸; 1 例关木通中药散剂; 3 例中药汤剂	不详	2 例慢性前列腺炎; 2 例尿路感染; 2 例慢性肾炎; 1 例眼干涩	中成药/复方煎煮	28 d~24 个月	尿蛋白(±)~(+) 5 例, (++)~(+++) 2 例, 糖(+)~(++) 6 例。尿渗量平均 359.8 mOsm·kg ⁻¹ H ₂ O(270~471 mOsm·kg ⁻¹ H ₂ O), 尿蛋白平均 0.71 g·(24 h) ⁻¹ [0.24~2.4 g·(24 h) ⁻¹]。尿酸化: 重碳酸盐 > 12 mmol·L ⁻¹ 4 例、可滴定酸 < 9.6 mmol·L ⁻¹ 7 例、铵离子 < 26 mmol·L ⁻¹ 5 例、NAC < 32 mmol·L ⁻¹ 6 例。尿白蛋白平均 67.7 mg·mmol ⁻¹ Cr(<2.5), 转铁蛋白平均 2.7 mg·mmol ⁻¹ Cr(<0.11), 视黄醇结合蛋白平均 3 715 μg·mmol ⁻¹ Cr(<25), NAG 酶平均 8.94 U·mmol ⁻¹ Cr(<1.3), 尿 β ₂ -微球蛋白平均 6.48 mg·L ⁻¹ (<0.295 mg·L ⁻¹), 尿 α ₁ -微球蛋白 > 63.7 mg·L ⁻¹ (<21 mg·L ⁻¹), 尿补体 C ₃ (-), 尿 α ₂ -微球蛋白(-)。血红蛋白平均 91.8 g·L ⁻¹ (73~110 g·L ⁻¹), 尿素氮平均 13.5 mmol·L ⁻¹ , 肌酐平均 379.7 μmol·L ⁻¹ (198~555 μmol·L ⁻¹), 尿酸正常范围, CO ₂ 结合力均 < 20 mmol·L ⁻¹ , 血钾降低 2 例, 磷降低 1 例。双肾缩小 3 例, 肾体积正常伴回声增强 4 例。肾图: 双肾功能严重损伤 6 例, 重度损伤 1 例。服用关木通成药后出现高血压 3 例, 服用关木通汤药后出现甲状腺功能低下 1 例 ^[18]
10	甘露消毒丸	平均 2.4 g·d ⁻¹	不详	中成药	3~30 年	6 例患者在停药后 1~3 年出现血尿, 4 例在服药时出现。均同时合并慢性肾损害: 起病隐匿, 有夜尿增多、尿比重下降史, 以及不同程度的尿糖与轻度蛋白尿, 贫血程度较重, 无浮肿、高血压, 符合慢性小管间质性肾炎表现。肉眼血尿都发生在肾损害之后; 7 例在血尿前就有慢性间质性肾炎、血肌酐高, 其中 4 例分别在透析 6 个月、9 个月、12 个月与 30 个月后才出现血尿; 3 例患者因血尿就诊时发现合并存在其他尿检异常, 如低比重尿、糖尿、蛋白尿等, 其中 2 例血肌酐高、1 例肾功能正常 ^[19]
1	龙胆泻肝汤	不详	周期性精神病	复方煎煮	服药 3 个月	服药 1 个月时出现口渴、多尿、呕吐、全身无力, 未停药, 服药 3 个月出现四肢抽搐、意识障碍等症状。血肌酐 258.7 μmol·L ⁻¹ , 病理诊断: 肾小管-间质损害; 电镜: 肾小管基底膜增厚, 肾小管上皮细胞明显变性, 电镜诊断: 肾小管-间质损害; 超声诊断: 慢性肾实质损害 ^[20]
1	龙胆泻肝丸	6 g	头晕, 头痛	中成药	1 年余	患者服药 1 年后因食欲减退、乏力、消瘦、腹胀入院治疗, 血肌酐 800 μmol·L ⁻¹ ^[21]

续表 1

例数/例	所用方药	用量	适用疾病	用法	发生/服用时间	主要症状
2	妇科分清丸/ 关木通	2袋(常用量1 袋)/30g	尿路感染/类风 湿性关节炎	中成药/ 单煎	14 d/1 d	1例连服14 d后出现恶心、呕吐10 d,查血肌酐 $479\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,肾图:双肾功能严重受损。B超:左肾 $11.3\ \text{cm}\times 4.7\ \text{cm}\times 4.4\ \text{cm}$,右肾 $11.5\ \text{cm}\times 4.9\ \text{cm}\times 4.7\ \text{cm}$ 。肾穿刺病理:13个肾小球,体积正常,系膜基质轻度增宽,肾小管上皮细胞颗粒变性、脱落、坏死,部分上皮细胞扁平,刷状缘消失,见蛋白管型、细胞管型,肾间质水肿。1例服用当天出现恶心、呕吐,食欲不振,全身疲乏无力持续12 d,入院查尿蛋白(+++),糖(+++),血糖 $6.3\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血肌酐 $1420.3\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血红蛋白 $101\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。肾图:双肾功能严重受损。B超:左肾 $9.5\ \text{cm}\times 5.7\ \text{cm}\times 4.5\ \text{cm}$,右肾 $9.9\ \text{cm}\times 5.8\ \text{cm}\times 4.7\ \text{cm}$ 。肾穿刺病理:肾小球6个,肾小球体积变小,肾小管萎缩,基膜增厚,上皮细胞广泛变性、坏死、脱落,管腔内可见碎屑管型,间质弥漫性纤维组织增生,间质少量单核淋巴细胞浸润,可见嗜酸性细胞 ^[22]
1	中药复方	每剂15g	卵巢囊肿	复方煎煮	10 d	患者服药10 d后出现乏力、恶心。继续服用18剂,同时出现腰酸、口干、夜尿增多。入院检查血肌酐 $126.4\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿常规:葡萄糖(+++),蛋白质(+),pH 6.50,尿肾功能:尿 α_1 微球蛋白 $61.83\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ Cr(增高4倍)。同步血气分析PH 7.334,PCO ₂ 23.8 mmHg, HCO ₃ ⁻ $12.6\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。尿HCO ₃ ⁻ $38.9\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。尿Cr $0.38\ \text{g}\cdot(24\ \text{h})^{-1}$,尿莫氏实验提示肾小管和集合管功能受损 ^[23]
1	中药复方	每剂6g	口腔溃疡	复方煎煮	3 d	患者服用3 d后即出现恶心、呕吐,尿量逐渐减少至无尿。实验室检查:血肌酐 $777.9\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,尿常规:尿蛋白(-),尿隐血(-),尿糖(+),尿比重1.010;尿乙酰葡萄糖酶:8.1 U·L ⁻¹ ,尿 β_2 -微球蛋白:19 334 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;血 β_2 -微球蛋白:5.803 mg·L ⁻¹ ;血常规:血红蛋白 $102\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,红细胞 $3.12\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$;血生化:血肌酐 $176.8\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血尿素氮 $8.2\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,HCO ₃ ⁻ $23.0\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$;B超:右肾 $8.1\ \text{cm}\times 4.2\ \text{cm}\times 3.7\ \text{cm}$,左肾 $8.0\ \text{cm}\times 4.3\ \text{cm}\times 3.5\ \text{cm}$,双肾皮质厚 $1.0\ \text{cm}$ ^[24]
6	3例中药复 方;1例妇 科分清丸; 2例龙胆泻 肝丸	不详	食欲下降、黄 疸、胃炎、 阴道炎、口 干、便秘	3例中成药/ 3例中药 复方煎煮	1个月/2 d/6 d/ 2周/5个月/ 10个月	6例患者都有糖尿、氨基酸尿、低磷血症、低尿酸血症,5例伴有II型肾小管酸中毒,符合范可尼综合征的诊断;1例患者有糖尿和低磷血症,也伴有II型肾小管酸中毒,符合不完全范可尼综合征的诊断。1例经过对症治疗2个月后肾功能正常,但32个月后仍有肾小管酸中毒。2例用糖皮质激素治疗后,经28,17个月检测肾功能仍稳定,尿糖消失;另3例尚未来随访 ^[25]
31	龙胆泻肝丸	不详	19例神经衰 弱;6例高血 压;6例习惯 性便秘	中成药	5个月~6年	31例均有头晕、乏力、口渴、夜尿多、肾性糖尿,血红蛋白 $50\sim 100\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,血肌酐 $148\sim 1157\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,血尿素氮 $8.7\sim 60\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,肌酐清除率 $10\sim 65\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,B超示:双肾体积缩小,肾实质变薄27例,4例双肾体积无缩小,其中9例院外误诊为糖尿病,1例男性伴发有膀胱癌。5例肾穿刺活检均为慢性小管间质性肾炎 ^[26]
3	1例耳聋丸, 1例分清通 淋丸;1例 关木通单 味药	1例1 d 1粒; 1例1 d 3 次;1例 50 g·d ⁻¹	听力下降/照说 明书用药/ 不详	中成药/ 单煎	1个月/35 d/ 30 d	1例患者服用约1个月后大声说话听不见,就诊作听力测试左右耳均听力较前下降。以神经生长因子注射液及“耳聪片”治疗,用药1个月后病情无明显变化。1例照说明书服用后出现腹泻,渐伴厌食、恶心。服药至35 d时,出现严重厌食、恶心、四肢无力。1例服用30 d后,浮肿,就诊常规检查,其他均正常,急性肾功能衰竭,血肌酐 $380.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。用肾上腺素治疗,好转 ^[27]
1	单味药	100g	双膝关节疼痛	单煎	水煎后1次 吞服	水煎后1次吞服,次日即出现恶心、呕吐、头昏,3 d后上述症状加重,食欲不振,颜面、下肢肿胀,全身乏力,尿量略有减少,夜尿每日2~3次(平常无夜尿),经门诊对症处理症状无改善 ^[28]
1	龙胆泻肝丸	常规量	肝胆湿热	中成药	2年余	患者服药2年余无明显诱因出现恶心、纳呆,且逐渐消瘦,伴腰酸乏力。泌尿系B超:双肾慢性损伤;血肌酐 $120\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[29]
16	1例单味关木 通;8例复 方木通水 煎剂;7例 中成药	66g(顿服单 味最大剂 量)	不详	单煎;复方 煎煮;中 成药	10 d~3年	急性肾功能衰竭3例,其中少尿型2例,非少尿型1例;慢性肾功能衰竭8例;慢性间质性肾炎2例;肾小管功能障碍3例,其中肾小管性酸中毒2例,范可尼综合征1例。临床表现为贫血11例,夜尿增多14例,高血压6例,浮肿4例,伴恶心、呕吐等消化道症状5例 ^[30]
1	中药复方	15g	肾结石	复方煎煮	3 d	第3剂服完后患者出现皮肤瘙痒,颈部、胸背及腹部出现大小不等的紫红色斑块,其他未见异常 ^[31]
1	单味关木通	50g/15g	风湿性 关节炎	单煎	2 d	患者服用2 d后出现尿量减少,日渐加重。至第6天出现呃逆频作,呕吐,吐出胃内容物。第8天尿量减少到每日50 mL ^[32]

1.2 关木通引起不良反应原因

1.2.1 历史渊源 经典名方龙胆泻肝丸历史悠久,起始方中“木通”为木通科的白木通或毛茛科的川木通,此 2 类木通均不含马兜铃酸毒性物质,然而在 20 世纪 30 年代,东北地区盛产的关木通盛行,并逐渐占领全国市场。自此白木通和川木通被迫退出市场。甚至中国药典 1990 年版木通类中药仅收录关木通 1 种,使关木通药用标准更加合法化。却忽略了关木通中马兜铃酸成分的毒性。直到 1993 年马兜铃肾病群体性事件首次公开披露,引起全球对含有马兜铃酸成分中药的关注,关木通即其中之一。

1.2.2 盲目用药 部分患者对中药有很深的误解,认为中药不存在毒性或是认为毒性不如化学药品大,因此在应用时无所顾忌;也有患者身体不适却不去正规医院治疗,盲目在街头小巷、亲朋好友处打听,寻求治疗疾病的偏方,甚至盲目加大剂量^[28],致使严重的急性不良反应事件的发生。

1.2.3 超药典推荐剂量用药 中国药典 2000 年版一部规定关木通用量 3~6 g,《中药大辞典》关木通推荐用量 0.5~1.5 钱,《中华本草》推荐用量 3~6 g,然而一些医师为达到较好的临床疗效,超剂量用药,使得关木通不良反应发生率极高。根据本次收集的 101 例关木通不良反应,其中明确记载剂量的有 54 例,用量 ≤ 6 g 有 19 例, ≥ 10 g 有 35 例,超剂量用药在一定程度上增加了不良反应发生率。

1.2.4 超疗程用药 中国药典 2000 年版一部明确规定“不可多用、久服,肾功能不全及孕妇忌服”。然而根据搜集的 101 例数据显示,服用后数天(1 个月内)即发生不良反应的达 16 例,服用时间 >1 个月达 80 余例,其中连续或间断服用 >1 年的多达 15 余例,最长服用时间达 30 年^[19]。

2 马兜铃酸类中药产生不良反应的化学实质

马兜铃酸为马兜铃科植物广泛存在的毒性物质,也是关木通中的主要毒性成分,自“马兜铃酸肾病事件”曝光以来,马兜铃酸毒性引起社会各界的重视,众多研究人员加大了对马兜铃酸毒性成分的毒理学研究。现代毒理学研究发现,马兜铃酸具有急性毒性、急性肾毒性、慢性肾损伤、致突变性以及致癌性等。

2.1 急性毒性

高月等^[33]研究发现,小鼠单次给药关木通提取

物时未导致动物死亡的剂量为生药浓度 $26.2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于马兜铃酸 $53 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),是人用剂量的 537 倍。此外小鼠单次灌胃关木通提取物或关木通马兜铃酸时,二者所致的小鼠中毒特征一致,死亡时间也较接近,以马兜铃酸计,两者对小鼠的 LD_{50} 相近,且动物死亡率与马兜铃酸的剂量呈现出明显的相关性,进一步说明了马兜铃酸是导致关木通急性毒性的主要毒性物质。

2.2 急性肾毒性

刘斌等^[34]通过对比连续 4 周及单次经口给予 SD 大鼠不同剂量的关木通水煎液及经静脉注射不同剂量的马兜铃酸 I 给药后给药组菊糖和氨基马尿酸清除率,结果发现连续 4 周给药的 5 个剂量组菊糖和氨基马尿酸清除率均低于对照组,并且最高 2 个剂量组大鼠血肌酐及尿素氮增高,肾小管上皮细胞坏死与空泡样变性;而单次经口给药的各剂量组无明显改变;单次静脉注射马兜铃酸 I 后,菊糖和氨基马尿酸清除率相较于对照组升高,并且尿量随时间呈上升趋势。

2.3 慢性肾毒性

高月等^[33]根据中国药典 2000 年版推荐的人日用药剂量,设计了等倍、5 倍、10 倍、20 倍关木通提取物剂量组以及与 20 倍关木通提取物马兜铃总酸含量相当的精制关木通马兜铃总酸对照组,隔周给大鼠灌胃给药,给药持续 26 周,停药观察 4 周,结果发现关木通 ≥ 5 倍剂量组长期用药后出现明显的贫血症状,20 倍剂量组给药过程中出现了明显的全身不良反应。临床等倍剂量组持续用药 3 周时,就已经引起明显的肾损害。同时研究发现肾毒性的马兜铃酸累积剂量与给药剂量具有相关性。肾损害临床主要表现为多尿、蛋白尿、糖尿、血尿以及尿 β_2 -微球蛋白和 *N*-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶排出增高,此外还伴血肌酐和尿素氮升高。组织形态上多为肾小管细胞变性、肾间质进行性纤维化等。

2.4 致突变性

Poon 等^[35]对 9 个与马兜铃酸相关 UTUCs 的全基因组和外显子分析发现了一个异常高的体细胞。突变比率(150 突变/Mb),超过与吸烟有关的肺癌(8 突变/Mb)和紫外线辐射相关黑色素瘤(111 突变/Mb)。马兜铃酸-UTUC 突变的特征是 A:T 到 T:A 在序列基序 A[C~(-T)]agg 上的转换,主要位于非转录链上。马兜铃酸诱导突变在剪接点

也有明显的富集,表明剪接点起了一定的作用。马兜铃酸-UTUC 的 RNA 测序证实了无义介导的衰变机制成分的普遍上调,以及与剪接位点突变相关的异常剪接事件。研究者在染色质修饰物中观察到很高频率的体细胞突变,特别是 KDM6A,在马兜铃酸-UTUC 中,表明马兜铃酸可以诱导小鼠肾发育不良,并在实验处理的人肾小管细胞中复制马兜铃酸突变信号。其还探索了其他不为人所知的与马兜铃酸相关的恶性肿瘤,课题组筛选了 93 个肝细胞癌基因组/外显子,并在 11 个中鉴定了类似马兜铃酸的突变信号。该研究强调了一种不寻常的全基因组 aaa 突变特征,以及它的潜在用途。Aydin 等^[36]经研究发现马兜铃酸诱导的分子机制和癌变的新证据,即马兜铃酸患者 p53 阴性尿路上皮细胞 TP 53 突变。除了无义的 p53 阴性突变之外,突变中大多数为 A>T 型,还已知几种错义突变影响 p53 DNA 或锌结合结构域,因此可能损害抗原结合位点和(或)掩蔽抗原表位。

2.5 致癌性

Schmeiser 等^[37]在马兜铃患者的组织中检测到了一种不同的 DNA 加合物—7-(脱氧腺苷-N6-基)-阿司他洛坦 I(da-AAI),DNA 加合物可以通过 DNA 修复去除,它们可以通过错误的 DNA 复制导致突变,或者导致细胞死亡。在实验系统中,da-AAI 加合物诱导抑癌基因 TP 53 中 AT 向 TA 转化,与马兜铃酸肾病患者尿路上皮肿瘤中所观察到的 TP 53 突变相匹配。研究者还采用薄层层析、³²P 后标记和质谱分析等方法,对 11 例比利时马兜铃患者肾 DNA 中 da-AAI 的检测结果进行了分析。结果表明,da-AAI 是公认的马兜铃酸暴露的生物标志物,在不同的马兜铃酸暴露后,这个生物标志物可以被证明是持续几十年的。此外,da-AAI 加合物的持续性似乎是马兜铃酸相关尿路上皮肿瘤全基因组测序发现的癌基因和抑癌基因中的马兜铃酸突变指纹的关键决定因素。da-AAI 空前的长期持久性提供了一个有用的长期暴露生物标志物,并证明了马兜铃酸在人类尿路上皮恶性肿瘤中的作用。Zhang 等^[38]通过多方面研究认为,目前对于已经报道的草药中例如关木通中含有的马兜铃在肝癌发生中的因果作用及其所致的肾毒性和致癌性的潜在机制尚不明确。马兜铃酸的毒性可能因性别年龄而有差异,以及其他可解释马兜铃酸毒性变异的危险因素还有待进一步确定。

3 关木通等马兜铃酸类中药合理应用探讨

3.1 加强机制研究

目前中药、中成药较为尴尬的一个处境在于基础研究薄弱,以至于有关中药制品说明书不良反应一栏“尚不明确”现象广泛存在。近些年,国家也在各方面调动中药研究者的积极性,投入大量资金支持中药的基础研究,这是一个良好的开端。加大如关木通这类有毒中药的药效机制及不良反应研究,对于充分发挥药效、规避不良反应风险意义重大。

3.2 避免久煎

马兜铃酸为关木通等马兜铃酸类中药的主要毒性成分,王世信等^[39]研究发现煎煮时间越长,马兜铃酸 A 煎出越多;并且当煎煮时间不变情况下,延长浓缩时间也会降低马兜铃酸 A 的煎出量。因此马兜铃酸类中药在临床应用时应避免久煎,以减少毒性成分马兜铃酸的煎出量。

3.3 严控“量”和“疗程”

临床用药过程中中国药典和一些中草药典籍中关木通的推荐量为 3~6 g,并明确提示“不可多用、久服,肾功能不全及孕妇忌服”,然而本次不良反应事件收集过程中发现,有>60%的不良反应与超剂量用药有关,>79%的患者服用疗程>1 个月,其中不乏有肾功能不全患者。基于此,在临床应用时不可盲目追求短暂的临床疗效而超剂量用药;针对关木通这类含有毒性成分的中药,还要严格控制用药疗程,遵照“中病即止”^[40]原则,避免毒性物质在体内长时间的蓄积而威胁人体健康,同时在选择用药时更要关注其适宜人群。

3.4 加强配伍减毒

现有研究发现,关木通与小蓟饮子^[41-42]、竹叶^[43-44]、当归、丹皮^[45]、生地^[46]、熟地、大黄配伍使用时^[47]均可显著降低关木通中马兜铃酸 A 的含量。邵珠莹等^[1]采用超高效液相色谱-三重四级杆质谱串联研究发现单用关木通与关木通配伍干姜相比较,配伍后马兜铃酸 A 的含量显著降低。张月婵等^[48]基于“扶阳补虚”理论探讨不同比例炮附子、干姜配伍关木通的减毒效果,研究发现当炮附子-干姜-关木通(3:2:1)配伍使用时,马兜铃酸 A 的含量可显著降低,并可明显降低大鼠急性肾功能损伤且不影响大鼠利尿作用。马艳苗等^[49]也曾采用反高效液相色谱法探讨关木通与黄连不同比例配伍后马兜铃酸 A 的含量变化,结果显示

关木通与黄连不同比例配伍时, 马兜铃酸 A 的含量都有不同程度的降低, 其中 1:1.5 配伍时含量下降尤为明显, 可达 72%。因此马兜铃酸类中药在使用过程中应注意合理配伍, 以达到降低毒性、减少不良反应的效果。

3.5 精准调剂

药学工作者在进行处方调配时应严格审核含有马兜铃酸类中药的剂量, 遇到超药典剂量的处方, 应要求处方医师确认用量后方可进行调配, 调配时应精确称量, 严禁估量, 防止调剂有差而导致超剂量应用, 避免马兜铃酸不良反应的发生。

3.6 优选炮制方法

中药经一定炮制处理后, 不仅可达到净制、矫味、干燥、便于存放以及增强疗效等目的, 还可纠正毒性药物的偏性。李天凤等^[50]采用反向高效液相色谱法比较了姜炙、醋炙、蜜炙、甘草炙、碱炙、炒炙、酒炙、碱蜜合炙、碱酒合炙和碱姜合炙共 10 种炙法对马兜铃酸含量的影响, 发现醋炙制法最佳, 马兜铃酸脱除率最高。张春红等^[51]也比较了关木通生品与 5 种炮制品(醋炙品、蜜炙品、姜炙品、碱炙品、盐炙品)马兜铃酸含量变化, 发现蜜炙品马兜铃酸含量最低。那么针对马兜铃酸类中药, 在前期炮制处理时应选择合适的炮制方法, 以最大限度降低不良反应。

3.7 用药教育

对服用含有马兜铃酸类成分的中药复方或是中成药的患者用药时应注意以下几个方面: ①不宜久煎。有研究^[39]表明关木通煎煮时间越长, 马兜铃酸煎出越多。②忌超剂量煎服。所统计的 101 例关木通不良反应中, 明确记载剂量的有 54 例, 其中超药典剂量达 35 例, 故超剂量应用在一定程度上增加了不良反应发生率。③禁止超疗程用药。以“中病即止”为原则, 避免超疗程服用, 以减少马兜铃酸毒性物质在体内蓄积, 威胁身体健康。④宜饭后服用。根据 101 例不良反应事件分析, 绝大多数患者均出现了恶心、呕吐症状, 饭后服用可减少药物的胃肠道刺激。⑤发生不良反应须知。患者服用药物过程中, 若出现不适, 应立即进行停药处理^[52]。⑥用药须知。在疾病治疗过程中应定期进行实验室检查^[53], 关注服药期间各项指标变化, 便于针对性加药或减药处理。

4 展望

笔者通过文献调研关木通不良事件分析关木通不良反应的原因, 发现超剂量、超疗程用药现

象普遍存在。基于此, 笔者也分析了马兜铃酸类中药合理用药需注意的几个关键点, 加强该类中药发挥疗效及其相关不良反应的基础研究为合理用药的根基所在; 精准调剂, 合理用药配伍, 加强患者用药教育, 指导患者正确煎服, 并严控服药剂量与疗程为合理用药的重要保障。切实做好以上各方面, 才能促进中药合理用药。

REFERENCES

- [1] 邵珠莹, 潘金火, 张月婵, 等. UPLC-TQD-MS 法探讨关木通配伍干姜减毒增效机制[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2576-2579.
- [2] 侯茂鑫. 乌尔里希·贝克“风险社会理论”剖析[D]. 北京化工大学. 2014.
- [3] YANG H Y, CHEN P C, WANG J D, et al. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: A review from epidemiologic observations to causal inference [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 569325. Doi: 10.1155/2014/569325.
- [4] YUN K Y, XU Z C, SONG J Y, et al. Traditional Chinese medicine containing aristolochic acids and their detection [J]. Scientia Sinica Vitae(中国科学: 生命科学), 2019, 49(3): 238-249.
- [5] HOU G L, HUANG Y J, YANG X Q, et al. The historical cognition and evaluation of papaverispermicarpium [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35(2): 162-166.
- [6] YEH Y H, LEE Y T, HSIEH H S, et al. Short-term toxicity of aristolochic acid, aristolochic acid-I and aristolochic acid-II in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(3): 1157-1163.
- [7] TANG Z, CHEN D M, ZHANG Y Y, et al. Acute kidney injury induced by aristolochic acid in patients with primary glomerular nephritis [J]. Ren Fail, 2014, 36(3): 367-371.
- [8] ZHOU L, FU P, HUANG X R, et al. Mechanism of chronic aristolochic acid nephropathy: Role of Smad3 [J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2010, 298(4): F1006-F1017.
- [9] XING G Z, QI X M, CHEN M, et al. Comparison of the mutagenicity of aristolochic acid I and aristolochic acid II in the gpt delta transgenic mouse kidney [J]. Mutat Res Toxicol Environ Mutagen, 2012, 743(1/2): 52-58.
- [10] PU X Y, SHEN J Y, DENG Z P, et al. Oral exposure to aristolochic acid I induces gastric histological lesions with non-specific renal injury in rat [J]. Exp Toxicol Pathol, 2016, 68(6): 315-320.
- [11] 张忠臣, 菅向东, 杨志银, 等. 关木通中毒致急性肾功能衰竭一例[J]. 新医学, 2011, 42(5): 347-350.
- [12] 蒋艳伟, 杨成, 朱少华, 等. 关木通中毒尸检 1 例[J]. 法医学杂志, 2007, 23(3): 229-230.
- [13] 王建雄, 赖燕蔚. 关木通中毒致肾脏损害 10 例分析[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 2109-2110.
- [14] DONG Z W, LI X Z, ZHONG L, et al. Two cases report of acute renal failure in infants caused by *Aristolochia manshuriensis* Kom [J]. J Appl Clin Pediatr(实用儿科临床杂志), 2006(17): 1151-1152.
- [15] 张桂菊. 肾小管酸中毒误诊一例报道[J]. 食品与药品 A, 2006, 8(5): 76.
- [16] 张宝霞, 孙丽霞, 韩澎湃. 马兜铃酸肾病 2 例报告[J]. 中国

- 实用乡村医生杂志, 2005, 12(8): 60-61.
- [17] 王雪涛, 李云. 排石冲剂导致肾损害 1 例[J]. 首都医药, 2005, 12(8): 39.
- [18] ZHOU Z L, ZHANG W S, CHEN G L, et al. A report of the cases of chronic interstitial nephritis associated with *Aristolochia manshuriensis* Kom [J]. Clin J Med Off(临床军医杂志), 2004, 32(6): 70-72.
- [19] LIN F, XU F F, XU Y L, et al. Analysis of carcinoma of urinary system in relation to Ganluxiaoduwan(Chinese herb) in 10 cases [J]. J Wenzhou Med Coll(温州医学院学报), 2004, 34(6): 452-454.
- [20] 陶靖环. 龙胆泻肝汤致严重肾功能损害[J]. 药物流行病学杂志, 2004, 13(6): 351.
- [21] 姜静, 徐东建. 龙胆泻肝丸致肾功能不全 1 例[J]. 中原医刊, 2004(19): 68.
- [22] 周柱亮, 孙铁忠, 潘涛, 等. 关木通引起急性肾损伤 2 例报告[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(9): 552.
- [23] 金启辉, 陈佳兮, 谷卫. 关木通致 I 型肾小管酸中毒患者诊治分析 1 例[J]. 浙江医学, 2004, 26(3): 221-222.
- [24] 李深, 饶向荣, 戴希文. 药典剂量范围关木通引起急性肾衰竭 1 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(9): 708.
- [25] YU Y, ZHENG F L, LI H, et al. Chinese herbs-induced renal failure with fanconi syndrome: a report of 6 cases [J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2003, 42(2): 110-112.
- [26] 张青, 于永洋. 龙胆泻肝丸致慢性肾损害 31 例[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(12): 724. Doi: 10.3969/j.issn.0257-358X.2002.12.011.
- [27] 高天, 王文莉. 含马兜铃酸药品不良反应 3 例[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(10): 636-637.
- [28] 王立, 王亚平, 同生志. 超大量煎服关木通致肾功能衰竭 1 例[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(9): 710.
- [29] 杨洪涛, 林燕, 曹式丽, 等. 关木通制剂致肾衰竭 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(8): 493.
- [30] CHEN J Y, WANG Y J. The clinical analysis of renal disease induced by Chinese traditional drugs containing aristolochic acid component in 16 cases [J]. Zhejiang Med J(浙江医学), 2001, 23(12): 717-719.
- [31] 李庆龙. 服过量关木通煎剂致过敏性紫癜 1 例[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(2): 124.
- [32] 刘金渊, 曾汉基. 大量煎服关木通致急性肾功能衰竭死亡 1 例[J]. 中国中药杂志, 1994(11): 692-693.
- [33] GAO Y, XIAO X H, ZHU X X, et al. Study and opinion on toxicity of aristolochic acid [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(21): 4049-4053.
- [34] 刘斌, 岑小波, 刘玉清. 采用肾功探针评价关木通及其主要成分马兜铃酸肾毒性[C]. 2016 年第六届全国药物毒理学年会. 重庆: 2016.
- [35] POON S L, PANG S T, MCPHERSON J R, et al. Genome-wide mutational signatures of aristolochic acid and its application as a screening tool [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(197): 197ra101. Doi: 10.1126/scitranslmed.3006086.
- [36] AYDIN S, AMBROISE J, COSYNS J P, et al. TP53 mutations in p53-negative dysplastic urothelial cells from Belgian AAN patients: New evidence for aristolochic acid-induced molecular pathogenesis and carcinogenesis [J]. Mutat Res Toxicol Environ Mutagen, 2017(818): 17-26.
- [37] SCHMEISER H H, NORTIER J L, SINGH R, et al. Exceptionally long-term persistence of DNA adducts formed by carcinogenic aristolochic acid I in renal tissue from patients with aristolochic acid nephropathy [J]. Int J Cancer, 2014, 135(2): 502-507.
- [38] ZHANG H M, ZHAO X H, SUN Z H, et al. Recognition of the toxicity of aristolochic acid [J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(2): 157-162.
- [39] 王世信, 杨美娜. 煎煮时间对关木通中马兜铃酸 A 煎出量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(4): 161-162, 165.
- [40] TANG X, FAN J D, WANG H Z. Philosophy of “Zhong Bing Ji Zhi” and its modern implications [J]. Med Philos(医学与哲学)(A), 2017, 38(11): 79-81.
- [41] 林玲. 小蓟饮子及其配伍对关木通肾毒性的减毒作用及机理研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [42] LIN L, BA Y M. Contrast study on nephrotoxic damage due to caulis *Aristolochiae manshuriensis* between Xiaojin yinzi and its compatibility groups [J]. Hubei J Tradit Chin Med(湖北中医杂志), 2007, 29(1): 16-17.
- [43] WANG L, DING L Y, DING F, et al. Experimental study on reducing the dissolution of aristolochic acid A in *Aristolochiae manshuriensis* by different doses of bamboo leaf [J]. Lishizhen Med AND Mater Med Res(时珍国医国药), 2009, 20(11): 2681-2682.
- [44] 王奇君. 竹叶对关木通及青木香中马兜铃酸 A 煎出量影响的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [45] WANG Y, DENG X C. Effect of compatibility between *Caulis Aristolochiae manshuriensis* and *Cortex Moutan* on aristolochic acid [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39(12): 1805-1807.
- [46] 赵慧辉, 刘养清, 侯娜, 等. 配伍生地对关木通中马兜铃酸 A 含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 451-452.
- [47] ZHANG Y, LIU Y Q, ZHAO H H, et al. The influence of compatible medicinal herbs on the content of aristolochic acid A from *Caulis Clematidis Armandii* [J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2005, 17(4): 3-6.
- [48] ZHANG Y C, WANG J C, PAN J H, et al. Discussion on mechanism of attenuating toxicity and saving effect of *Aristolochia manshuriensis* compatibility with processed *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and *Zingiberis Rhizoma* based on ‘Fuyang Buxu’ theory [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(11): 7-12.
- [49] 马艳苗, 王永辉, 宋美清, 等. 黄连与关木通配伍对马兜铃酸 A 含量的影响[J]. 山西中医, 2015, 31(7): 57-58.
- [50] LI T F, LI L K, ZHANG M L, et al. Determination of aristolochic acid in *Aristolochia manshuriensis* with different processing methods by RP-HPLC [J]. China Med Rep(中国医药导报), 2015, 12(21): 14-17.
- [51] ZHANG C H, CAO R, LI Q Q, et al. Study on toxicity attenuation and efficacy reservation of manchurian dutchmanspipe stem following different processing methods [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(10): 149-152.
- [52] SI Q, LIU X D, CHEN N, et al. Practice of clinical pharmacists participating in renal glomerular damage induced by apatinib [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(23): 2975-2977.
- [53] JIANG S M, XU Y Y, LU Z H, et al. Clinical practice of clinical pharmacists participating in vancomycin therapeutic drug monitoring for neonates [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(6): 719-723.

收稿日期: 2019-10-08

(本文责编: 李艳芳)